

Abatacept w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Analiza efektywności klinicznej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Warszawa

luty 2014

Autorzy raportu:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wkład pracy:

- [Redacted] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza ilościowa, synteza jakościowa, edycja dokumentu.
- [Redacted] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza ilościowa, synteza jakościowa, edycja dokumentu.
- [Redacted] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza ilościowa, synteza jakościowa, edycja dokumentu.
- [Redacted] kierownictwo prac, edycja dokumentu, kontrola ostatecznej wersji raportu.
- [Redacted] edycja dokumentu, kontrola ostatecznej wersji raportu.
- [Redacted] konsultacje merytoryczne.

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa

[Redacted]

[REDACTED]

Streszczenie

ANALIZA PROBLEMU

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się niespecyficznym zapaleniem symetrycznych stawów, zmianami pozastawowymi oraz powikłaniami układowymi. Choroba prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z najczęściej występujących chorób układowych. W Polsce szacuje się, że choruje około 1% społeczeństwa, tj. około 300 000 dorosłych osób. Kobiety chorują średnio 3 razy częściej od mężczyzn. Najczęściej są to osoby w 4. i 5. dekadzie życia. Przebieg RZS ma charakter przewlekły i postępujący, chociaż bywają okresy remisji i zaostrzeń. Mimo że patogenezą RZS nie jest znana, to jedna z hipotez rozwoju choroby wiąże jej początek z TNF- α , który jest produkowany m.in. przez mastocyty, monocyty i aktywowane limfocyty T. W chwili obecnej rejestrację EMA w RZS posiada 5 inhibitorów TNF- α : infliksymab, adalimumab, golimumab, etanercept, certolizumab pegol, oraz leki biologiczne niebędące inhibitorami TNF- α : rytuksymab, abatacept i tocilizumab. W Polsce leczenie biologiczne pacjentów z RZS realizowane jest w ramach dwóch programów lekowych:

- leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (infliksymab, etanercept, adalimumab, rytuksymab);
- leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (tocilizumab, certolizumab).

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów stanowi najczęstszą u dzieci postać zapalenia stawów. Etiologia choroby nie jest znana, choć wiadomo, iż jest to choroba autoimmunologiczna. Choroba rozpoczyna się w młodym wieku (przed 16 rokiem życia) i trwa co najmniej 3 miesiące. Towarzyszą jej zmiany w narządzie ruchu oraz objawy pozastawowe. W Polsce roczną zachorowalność szacuje się na 2,6–20 zachorowań/100 000 całej populacji, chorobowość zaś na 65–400/100 000 populacji. Według innych danych choroba występuje z częstością 2,6–10 zachorowań na 100 000 dzieci. Obserwuje się przewagę zachorowań wśród dziewcząt (1,5–2 : 1). W programie lekowym (B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym) w leczeniu MIZS uwzględniono dwie substancje: adalimumab i etanercept. Wg wytycznych ACR z 2011 roku w 1 linii leczenia MIZS stosuje się inhibitory TNF: adalimumab, etanercept i infliksymab. W wytycznych GKJR z 2012 roku w 1 linii leczenia biologicznego zalecane są adalimumab i etanercept. Zgodnie z wytycznymi ACR z 2011 roku w drugiej linii leczenia biologicznego stosowany jest abatacept. Według tych samych wytycznych, w trzeciej linii leczenia MIZS może być zastosowany abatacept lub rytuksymab.

CEL PRACY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania abataceptu w terapii RZS na tle innych leków biologicznych stosowanych w tym wskazaniu ([REDACTED]) oraz ocena [REDACTED]

skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania abataceptu w terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

METODY

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencjach odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz abstraktów z konferencji EULAR i ACR. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria (kontrolowane badania kliniczne z randomizacją). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Syntezę ilościową przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Microsoft Excel 2010 oraz Review Manager 5.1.6.

WYNIKI

Reumatoidalne Zapalenie Stawów

Do dnia 5 grudnia 2012 roku zidentyfikowano █ randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu – █

█ Zidentyfikowano również █ randomizowane, kontrolowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania komparatorów w RZS, które przeprowadzono w porównywalnych warunkach do badań dla abataceptu. Jakość prac włączonych do analizy była od bardzo dobrej do niskiej. W przypadku abataceptu, z wyjątkiem publikacji █ ocenionej na 2 punkty w skali Jadad, jakość wszystkich prac włączonych do opracowania była umiarkowana – wysoka (3-5 punktów w skali Jadad). Średnia ocena w skali Jadad wyniosła 3,45 dla wszystkich analizowanych badań i 3,67 dla badań dotyczących abataceptu. W przypadku █, przeważająca większość badań była niskiej do umiarkowanej jakości (2-3 punkty w skali Jadad). W przypadku █ badania były umiarkowanej i dobrej jakości. Badania dotyczące █ były od niskiej do dobrej jakości (od 1 do 4 punktów w skali Jadad). W przypadku █, z wyjątkiem publikacji █, jakość wszystkich prac włączonych do opracowania należy ocenić wysoko (4-5 punktów w skali JADAD). Badanie █ zostało ocenione na 3 punkty w skali Jadad. Badania dotyczące █ były od umiarkowanej do bardzo dobrej jakości. Jakość badania █ dotyczącego █ należy ocenić jako umiarkowaną (ocena jakości dowodów w skali Jadad wynosi 2 pkt.). Badania dotyczące █ były od umiarkowanej do bardzo dobrej jakości (od 3 do 5 punktów w skali Jadad).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości włączonych badań była odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR20. Pozostałymi punktami końcowymi były m.in. odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50, ACR70, jak również odpowiedź EULAR (DAS28), remisja EULAR, ocena niepełnosprawności (HAQ-DI), ocena bezpieczeństwa leczenia i ocena jakości życia (kwestionariusz SF-36).

Terapia abataceptem w porównaniu do [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Do dnia 05.03.2013 zidentyfikowano [REDACTED] opracowania pierwotne, które dotyczyły [REDACTED] kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu w leczeniu MIZS (I i II linii) – badanie [REDACTED]. Jakość zidentyfikowanego badania oceniono jako wysoką (ocena jakości dowodów w skali Jadad wynosi 5 pkt.). Badanie składało się z 3 faz: wstępnej niekontrolowanej, 6 miesięcznej kontrolowanej, oraz niekontrolowanej fazy kontynuacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Abatacept jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu RZS u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na dotychczasowe leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym

również po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu inhibitorami TNF-alfa. Abatacept jest również skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu MIZS u pacjentów, u których zawiodło standardowe leczenie. Ponadto, wyniki badania [REDACTED] sugerują, że abatacept jest skuteczny także u pacjentów z MIZS, u których zawiodło dotychczasowe leczenie biologiczne.

SPIS TREŚCI

Streszczenie	4
SPIS TREŚCI	9
Skróty i akronimy	38
1 Analiza problemu decyzyjnego	40
1.1 RZS.....	40
1.1.1 Populacja.....	40
1.1.1.1 Wprowadzenie kliniczne.....	40
1.1.1.2 Etiologia i czynniki ryzyka.....	40
1.1.1.3 Epidemiologia.....	41
1.1.1.4 Obraz kliniczny.....	41
1.1.1.5 Rozpoznanie.....	42
1.1.1.6 Leczenie.....	43
1.1.1.6.1 1. linia leczenia biologicznego.....	44
1.1.1.6.2 2. linia leczenia biologicznego.....	45
1.1.1.6.3 3. i kolejne linie leczenia biologicznego.....	45
1.1.1.7 Rekomendacje i zalecenia dotyczące leczenia.....	45
1.1.1.7.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia RZS.....	45
1.1.1.7.2 Wytyczne American College of Rheumatology (ACR) 2012.....	47
1.1.1.7.3 Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).....	48
1.1.1.7.4 Wytyczne EULAR 2010.....	50
1.1.1.7.5 Wytyczne EULAR 2013.....	52
1.1.1.7.6 Wytyczne Haute Autorité de Santé dotyczące postępowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów.....	53
1.1.1.7.7 Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2011).....	54
1.1.1.8 Oceny i rekomendacje agencji oceny technologii medycznych.....	55
1.1.2 Interwencja.....	59
1.1.3 Komparatory.....	62
1.1.3.1 Programy lekowe.....	62
1.1.3.2 Zestawienie obecnych programów lekowych.....	64
1.1.3.3 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	69

1.1.3.4	Charakterystyki poszczególnych komparatorów.....	73
1.1.3.4.1	██████████.....	73
1.1.3.4.2	██████████.....	76
1.1.3.4.3	██████████.....	78
1.1.3.4.4	██████████.....	80
1.1.3.4.5	██████████.....	82
1.1.3.4.6	██████████████████.....	84
1.1.3.4.7	██████████.....	87
1.1.4	Oceniane punkty końcowe.....	88
1.2	MIZS.....	93
1.2.1	Populacja.....	93
1.2.1.1	Wprowadzenie kliniczne.....	93
1.2.1.2	Etiologia i czynniki ryzyka.....	93
1.2.1.3	Epidemiologia.....	94
1.2.1.4	Obraz kliniczny.....	94
1.2.1.5	Rozpoznanie.....	96
1.2.1.6	Leczenie.....	97
1.2.1.6.1	1. linia leczenia.....	98
1.2.1.6.2	2. linia leczenia.....	98
1.2.1.6.3	3. i kolejne linie leczenia.....	98
1.2.1.7	Rekomendacje i zalecenia dotyczące leczenia.....	98
1.2.1.7.1	Wytyczne ACR 2011.....	98
1.2.1.7.2	Wytyczne GKJR 2012.....	100
1.2.1.7.3	Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii 2009.....	100
1.2.1.8	Oceny i rekomendacje agencji oceny technologii medycznych.....	101
1.2.2	Interwencja.....	103
1.2.3	Komparatory.....	105
1.2.3.1	Programy lekowe.....	105
1.2.3.2	Zestawienie obecnych programów lekowych.....	106
1.2.3.3	Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	109

1.2.3.4	Charakterystyki poszczególnych komparatorów.....	110
1.2.3.4.1	██████████.....	110
1.2.3.4.2	██████████.....	113
1.2.4	Oceniane punkty końcowe	115
2	Cel pracy	118
3	Metodyka.....	121
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	121
3.1.1	Strategia.....	121
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	122
3.1.2.1	RZS	122
3.1.2.2	MIZS.....	123
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	124
3.1.3.1	RZS	124
3.1.3.2	MIZS.....	125
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	125
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych	125
3.2	Strategia analizy badań.....	126
3.2.1	Skuteczność leczenia	126
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	127
4	Wyniki przeglądu systematycznego	128
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	128
4.1.1	RZS.....	128
4.1.2	MIZS.....	131
4.2	Jakość dostępnych badań pierwotnych.....	133
4.2.1	RZS.....	133
4.2.1.1	Abatacept	133
4.2.1.2	██████████.....	134
4.2.1.3	██████████████████.....	136
4.2.1.4	██████████.....	137
4.2.1.5	██████████.....	138
4.2.1.6	██████████.....	140

4.2.1.7	██████████	141
4.2.1.8	██████████	142
4.2.2	MIZS	144
4.2.2.1	Abatacept	144
5	Analiza wyników opracowań wtórnych	146
5.1	RZS	146
5.1.1	██████████	146
5.1.2	██████████	146
5.1.3	██████████	147
5.1.4	██████████	147
5.1.5	██████████	148
5.1.6	██████████	149
5.1.7	██████████	149
5.1.8	██████████	150
5.1.9	██████████	150
5.1.10	██████████	151
5.1.11	██████████	151
5.2	MIZS	154
5.2.1	██████████	154
5.2.2	██████████	154
5.2.3	██████████	155
6	Analiza wyników badań pierwotnych – RZS	157
6.1	Skuteczność leczenia	157
6.1.1	1. linia leczenia	157
6.1.1.1	ACR20	158
6.1.1.1.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem ██████████ ██████████	158
6.1.1.1.1.1	12 tydzień	158
6.1.1.1.1.2	24-28 tydzień	159
6.1.1.1.1.3	52 tydzień	159
6.1.1.1.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii	160

6.1.1.1.2.1	12 tydzień	160
6.1.1.1.2.2	24-26 tydzień	162
6.1.1.1.2.3	52 tydzień	164
6.1.1.1.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	164
6.1.1.1.3.1	14-16 tydzień	164
6.1.1.1.3.2	24 tydzień	165
6.1.1.1.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii	166
6.1.1.1.4.1	12 tydzień	166
6.1.1.1.4.2	24 tydzień	168
6.1.1.1.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	169
6.1.1.1.5.1	14-18 tydzień	169
6.1.1.1.5.2	22-30 tydzień	170
6.1.1.1.5.3	54 tydzień	171
6.1.1.1.6	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	171
6.1.1.1.6.1	12 tydzień	171
6.1.1.1.6.2	24 tydzień	172
6.1.1.1.6.3	52 tydzień	173
6.1.1.1.7	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	174
6.1.1.1.7.1	12-16 tydzień	174
6.1.1.1.7.2	24 tydzień	175
6.1.1.1.7.3	52 tydzień	175
6.1.1.1.8	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	176
6.1.1.1.8.1	12 tydzień	176
6.1.1.1.8.2	28 tydzień	176
6.1.1.1.8.3	52 tydzień	176
6.1.1.1.9	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	177
6.1.1.1.9.1	28 tydzień	177

6.1.1.1.9.2	52 tydzień	177
6.1.1.2	ACR50	178
6.1.1.2.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	178
6.1.1.2.1.1	12 tydzień	178
6.1.1.2.1.2	24-28 tydzień	179
6.1.1.2.1.3	52 tydzień	180
6.1.1.2.2	██████ w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii	180
6.1.1.2.2.1	12 tydzień	180
6.1.1.2.2.2	24-26 tydzień	182
6.1.1.2.2.3	52 tydzień	184
6.1.1.2.3	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	185
6.1.1.2.3.1	14-16 tydzień	185
6.1.1.2.3.2	24 tydzień	186
6.1.1.2.4	██████ w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii	186
6.1.1.2.4.1	12 tydzień	186
6.1.1.2.4.2	24 tydzień	188
6.1.1.2.5	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	189
6.1.1.2.5.1	14-18 tydzień	189
6.1.1.2.5.2	22-30 tydzień	190
6.1.1.2.5.3	54 tydzień	191
6.1.1.2.6	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ ██████	192
6.1.1.2.6.1	12 tydzień	192
6.1.1.2.6.2	24 tydzień	193
6.1.1.2.6.3	52 tydzień	194
6.1.1.2.7	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	194
6.1.1.2.7.1	12-16 tydzień	194
6.1.1.2.7.2	24 tydzień	195
6.1.1.2.7.3	52 tydzień	196

6.1.1.2.8	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem.....	197
6.1.1.2.8.1	12 tydzień	197
6.1.1.2.8.2	28 tydzień	197
6.1.1.2.8.3	52 tydzień	197
6.1.1.2.9	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem.....	198
6.1.1.2.9.1	28 tydzień	198
6.1.1.2.9.2	52 tydzień	198
6.1.1.3	ACR70	199
6.1.1.3.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	199
6.1.1.3.1.1	12 tydzień	199
6.1.1.3.1.2	24-28 tydzień.....	200
6.1.1.3.1.3	52 tydzień	200
6.1.1.3.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii.....	201
6.1.1.3.2.1	12 tydzień	201
6.1.1.3.2.2	24-26 tydzień.....	203
6.1.1.3.2.3	52 tydzień	205
6.1.1.3.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	206
6.1.1.3.3.1	14-16 tydzień.....	206
6.1.1.3.3.2	24 tydzień	207
6.1.1.3.4	Etanercept w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii	207
6.1.1.3.4.1	12 tydzień	207
6.1.1.3.4.2	24 tydzień	209
6.1.1.3.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	211
6.1.1.3.5.1	14-18 tydzień.....	211
6.1.1.3.5.2	22-30 tydzień.....	211
6.1.1.3.5.3	54 tydzień	212
6.1.1.3.6	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	213

6.1.1.3.6.1	12 tydzień	213
6.1.1.3.6.2	24 tydzień	214
6.1.1.3.6.3	52 tydzień	215
6.1.1.3.7	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	215
6.1.1.3.7.1	12-16 tydzień	215
6.1.1.3.7.2	24 tydzień	216
6.1.1.3.7.3	52 tydzień	217
6.1.1.3.8	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	218
6.1.1.3.8.1	12 tydzień	218
6.1.1.3.8.2	28 tydzień	218
6.1.1.3.8.3	52 tydzień	218
6.1.1.3.9	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	219
6.1.1.3.9.1	28 tydzień	219
6.1.1.3.9.2	52 tydzień	219
6.1.1.4	Remisja EULAR (DAS28)	220
6.1.1.4.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	220
6.1.1.4.1.1	24-28 tydzień	220
6.1.1.4.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	221
6.1.1.4.2.1	24 tydzień	221
6.1.1.4.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	222
6.1.1.4.3.1	22-28 tydzień	222
6.1.1.4.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	223
6.1.1.4.4.1	24-28 tydzień	223
6.1.1.4.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	223
6.1.1.4.5.1	24 tydzień	223

6.1.1.4.6	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem.....	224
6.1.1.4.6.1	28 tydzień	224
6.1.1.4.6.2	52 tydzień	225
6.1.1.5	Odpowiedź EULAR (DAS28)	225
6.1.1.5.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	225
6.1.1.5.1.1	28 tydzień	225
6.1.1.5.2	██████ w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii.....	225
6.1.1.5.2.1	26 tydzień	225
6.1.1.5.3	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	226
6.1.1.5.3.1	24 tydzień	226
6.1.1.5.4	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	226
6.1.1.5.4.1	28 tydzień	226
6.1.1.5.5	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	227
6.1.1.5.5.1	24-28 tydzień.....	227
6.1.1.5.6	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem.....	228
6.1.1.5.6.1	28 tydzień	228
6.1.1.5.6.2	52 tydzień	228
6.1.1.5.7	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	228
6.1.1.5.7.1	52 tydzień	228
6.1.1.6	Redukcja DAS28 (CRP)	229
6.1.1.6.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	229
6.1.1.6.1.1	16 tydzień	229
6.1.1.6.1.2	24 tydzień	229
6.1.1.6.2	██████ w monoterapii vs ██████	230
6.1.1.6.2.1	26 tydzień	230

6.1.1.6.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	230
6.1.1.6.3.1	16 tydzień	230
6.1.1.6.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	231
6.1.1.6.4.1	12 tydzień	231
6.1.1.6.5	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	231
6.1.1.6.5.1	52 tydzień	231
6.1.1.7	Redukcja DAS28 (ESR)	232
6.1.1.7.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs placebo w skojarzeniu z metotreksatem	232
6.1.1.7.1.1	28 tydzień	232
6.1.1.7.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	232
6.1.1.7.2.1	24 tydzień	232
6.1.1.7.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	232
6.1.1.7.3.1	24-28 tydzień	232
6.1.1.7.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	233
6.1.1.7.4.1	24 tydzień	233
6.1.1.7.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	233
6.1.1.7.5.1	24 tydzień	233
6.1.1.7.6	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	234
6.1.1.7.6.1	24 tydzień	234
6.1.1.7.7	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	234
6.1.1.7.7.1	28 tydzień	234
6.1.1.7.7.2	52 tydzień	235
6.1.1.8	HAQ DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki	235

6.1.1.8.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	235
6.1.1.8.1.1	28 tydzień	235
6.1.1.8.1.2	52 tydzień	235
6.1.1.8.2	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	236
6.1.1.8.2.1	28 tydzień	236
6.1.1.8.3	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	236
6.1.1.8.3.1	52 tydzień	236
6.1.1.8.4	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	237
6.1.1.8.4.1	28 tydzień	237
6.1.1.8.4.2	52 tydzień	237
6.1.1.8.5	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	238
6.1.1.8.5.1	28 tydzień	238
6.1.1.8.5.2	52 tydzień	238
6.1.1.9	HAQ-DI – średnia zmiana	238
6.1.1.9.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	238
6.1.1.9.1.1	52 tydzień	238
6.1.1.9.2	██████ w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii	239
6.1.1.9.2.1	48-54 tydzień	239
6.1.1.9.3	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	239
6.1.1.9.3.1	52 tydzień	239
6.1.1.9.4	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	240
6.1.1.9.4.1	48-54 tydzień	240
6.1.1.9.5	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	240
6.1.1.9.5.1	28 tydzień	240
6.1.1.9.5.2	52 tydzień	241

6.1.1.10	CRP – średnia zmiana	241
6.1.1.10.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	241
6.1.1.10.1.1	24 tydzień	241
6.1.1.10.2	██████ w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii	242
6.1.1.10.2.1	24-26 tydzień	242
6.1.1.10.3	██████ w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii	243
6.1.1.10.3.1	24 tydzień	243
6.1.1.10.4	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	244
6.1.1.10.4.1	24 tydzień	244
6.1.1.10.5	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	244
6.1.1.10.5.1	24 tydzień	244
6.1.1.10.6	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs adalimumab w skojarzeniu z metotreksatem	245
6.1.1.10.6.1	28 tydzień	245
6.1.1.10.6.2	52 tydzień	245
6.1.1.11	Ocena zmian radiologicznych	246
6.1.1.11.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	246
6.1.1.11.1.1	52 tydzień	246
6.1.1.11.2	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	246
6.1.1.11.2.1	52 tydzień	246
6.1.1.11.3	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	247
6.1.1.11.3.1	52 tydzień	247
6.1.1.11.4	██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	248
6.1.1.11.4.1	52 tydzień	248
6.1.1.11.5	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	248
6.1.1.11.5.1	52 tydzień	248

6.1.1.12	Porównanie pośrednie	249
6.1.1.12.1	Abatacept vs ██████████	249
6.1.1.12.2	Abatacept vs ██████████	251
6.1.1.12.3	Abatacept vs ██████████	253
6.1.1.12.4	Abatacept vs ██████████	255
6.1.1.12.5	Abatacept vs ██████████	257
6.1.1.12.6	Abatacept vs ██████████	259
6.1.2	2. linia leczenia.....	261
6.1.2.1	ACR20	261
6.1.2.1.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	261
6.1.2.1.1.1	12 tydzień	261
6.1.2.1.1.2	24 tydzień	261
6.1.2.1.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	262
6.1.2.1.2.1	14 tydzień	262
6.1.2.1.2.2	24 tydzień	262
6.1.2.1.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	263
6.1.2.1.3.1	12 tydzień	263
6.1.2.1.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	263
6.1.2.1.4.1	24 tydzień	263
6.1.2.1.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	264
6.1.2.1.5.1	24 tydzień	264
6.1.2.2	ACR50	264
6.1.2.2.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	264
6.1.2.2.1.1	12 tydzień	264
6.1.2.2.1.2	24 tydzień	265
6.1.2.2.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	265

6.1.2.2.2.1	14 tydzień	265
6.1.2.2.2.2	24 tydzień	265
6.1.2.2.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	266
6.1.2.2.3.1	12 tydzień	266
6.1.2.2.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	266
6.1.2.2.4.1	24 tydzień	266
6.1.2.2.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	267
6.1.2.2.5.1	24 tydzień	267
6.1.2.3	ACR70	267
6.1.2.3.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	267
6.1.2.3.1.1	12 tydzień	267
6.1.2.3.1.2	24 tydzień	267
6.1.2.3.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	268
6.1.2.3.2.1	14 tydzień	268
6.1.2.3.2.2	24 tydzień	268
6.1.2.3.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	269
6.1.2.3.3.1	12 tydzień	269
6.1.2.3.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	269
6.1.2.3.4.1	24 tydzień	269
6.1.2.3.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	270
6.1.2.3.5.1	24 tydzień	270
6.1.2.4	Remisja EULAR.....	270
6.1.2.4.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	270
6.1.2.4.1.1	24 tydzień	270

6.1.2.4.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	271
6.1.2.4.2.1	24 tydzień	271
6.1.2.4.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	271
6.1.2.4.3.1	24 tydzień	271
6.1.2.4.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	272
6.1.2.4.4.1	24 tydzień	272
6.1.2.5	Niska aktywność choroby	272
6.1.2.5.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	272
6.1.2.5.1.1	24 tydzień	272
6.1.2.5.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	273
6.1.2.5.2.1	24 tydzień	273
6.1.2.5.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	273
6.1.2.5.3.1	24 tydzień	273
6.1.2.5.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	273
6.1.2.5.4.1	24 tydzień	273
6.1.2.6	HAQ DI	274
6.1.2.6.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	274
6.1.2.6.1.1	24 tydzień	274
6.1.2.6.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	274
6.1.2.6.2.1	24 tydzień	274
6.1.2.6.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	275
6.1.2.6.3.1	24 tydzień	275
6.1.2.7	Porównanie pośrednie	275
6.1.2.7.1	Abatacept vs ██████████	275

6.1.2.7.2	Abatacept vs ██████████	276
6.1.2.7.3	Abatacept vs ██████████	276
6.1.2.7.4	Abatacept vs ██████████	277
6.2	Jakość życia	278
6.2.1	1 linia leczenia	278
6.2.1.1	SF-36 MCS	278
6.2.1.1.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	278
6.2.1.1.1.1	24-28 tydzień	278
6.2.1.1.1.2	52 tydzień	279
6.2.1.1.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	279
6.2.1.1.2.1	14 tydzień	279
6.2.1.1.2.2	24 tydzień	280
6.2.1.1.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	280
6.2.1.1.3.1	28 tydzień	280
6.2.1.1.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	281
6.2.1.1.4.1	12 tydzień	281
6.2.1.1.4.2	24 tydzień	281
6.2.1.1.4.3	52 tydzień	282
6.2.1.1.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	282
6.2.1.1.5.1	24 tydzień	282
6.2.1.2	SF-36 PCS	283
6.2.1.2.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	283
6.2.1.2.1.1	24-28 tydzień	283
6.2.1.2.1.2	52 tydzień	284
6.2.1.2.2	██████████	284
6.2.1.2.2.1	12 tydzień	284

6.2.1.2.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	285
6.2.1.2.3.1	14 tydzień	285
6.2.1.2.3.2	24 tydzień	285
6.2.1.2.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	286
6.2.1.2.4.1	28 tydzień	286
6.2.1.2.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	286
6.2.1.2.5.1	12 tydzień	286
6.2.1.2.5.2	24 tydzień	287
6.2.1.2.5.3	52 tydzień	288
6.2.1.2.6	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	288
6.2.1.2.6.1	24 tydzień	288
6.2.1.3	Porównanie pośrednie	289
6.2.1.3.1	Abatacept vs ██████████	289
6.2.1.3.2	Abatacept vs ██████████	290
6.2.1.3.3	Abatacept vs ██████████	290
6.2.1.3.4	Abatacept vs ██████████	290
6.2.2	2 linia leczenia	291
6.2.2.1	SF-36 MCS	291
6.2.2.1.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	291
6.2.2.1.1.1	24 tydzień	291
6.2.2.1.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	291
6.2.2.1.2.1	24 tydzień	291
6.2.2.1.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	292
6.2.2.1.3.1	24-26 tydzień	292
6.2.2.2	SF-36 PCS	292

6.2.2.2.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs placebo w skojarzeniu z metotreksatem	292
6.2.2.2.1.1	24 tydzień	292
6.2.2.2.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	293
6.2.2.2.2.1	24 tydzień	293
6.2.2.2.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	293
6.2.2.2.3.1	24 tydzień	293
6.2.2.3	Porównanie pośrednie	294
6.2.2.3.1	Abatacept vs ██████████	294
6.2.2.3.2	Abatacept vs ██████████	294
6.3	Bezpieczeństwo leczenia.....	295
6.3.1	1 linia leczenia.....	295
6.3.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	296
6.3.1.1.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	296
6.3.1.1.1.1	16-28 tydzień.....	296
6.3.1.1.1.2	52 tydzień	297
6.3.1.1.2	██████████	297
6.3.1.1.2.1	12-24 tydzień.....	297
6.3.1.1.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	299
6.3.1.1.3.1	16-20 tydzień.....	299
6.3.1.1.4	██████████	300
6.3.1.1.4.1	12 tydzień	300
6.3.1.1.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	301
6.3.1.1.5.1	14-24 tydzień.....	301
6.3.1.1.6	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	302
6.3.1.1.6.1	12-24 tydzień.....	302

6.3.1.1.7	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	303
6.3.1.1.7.1	16-24 tydzień	303
6.3.1.1.8	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem ██████████	304
6.3.1.1.8.1	52 tydzień	304
6.3.1.1.9	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem ██████████	305
6.3.1.1.9.1	52 tydzień	305
6.3.1.2	Zgony	305
6.3.1.2.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	305
6.3.1.2.1.1	28 tydzień	305
6.3.1.2.1.2	52 tydzień	306
6.3.1.2.2	██████████	307
6.3.1.2.2.1	12-26 tydzień	307
6.3.1.2.2.2	52 tydzień	308
6.3.1.2.3	██████████	309
6.3.1.2.3.1	12-24 tydzień	309
6.3.1.2.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	310
6.3.1.2.4.1	22-28 tydzień	310
6.3.1.2.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	311
6.3.1.2.5.1	12-24 tydzień	311
6.3.1.2.5.2	52 tydzień	312
6.3.1.2.6	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	312
6.3.1.2.6.1	24 tydzień	312
6.3.1.2.6.2	52 tydzień	313
6.3.1.2.7	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	314
6.3.1.2.7.1	52 tydzień	314

6.3.1.2.8 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem ██████████	314
6.3.1.2.8.1 52 tydzień	314
6.3.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	314
6.3.1.3.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	314
6.3.1.3.1.1 24-28 tydzień	314
6.3.1.3.1.2 52 tydzień	315
6.3.1.3.2 ██████████	316
6.3.1.3.2.1 12-26 tydzień	316
6.3.1.3.2.2 52 tydzień	318
6.3.1.3.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	319
6.3.1.3.3.1 16-20 tydzień	319
6.3.1.3.4 ██████████	320
6.3.1.3.4.1 12-24 tydzień	320
6.3.1.3.5 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	322
6.3.1.3.5.1 14-28 tydzień	322
6.3.1.3.6 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	324
6.3.1.3.6.1 12-24 tydzień	324
6.3.1.3.6.2 52 tydzień	325
6.3.1.3.7 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	325
6.3.1.3.7.1 16-24 tydzień	325
6.3.1.3.7.2 52 tydzień	326
6.3.1.3.8 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	327
6.3.1.3.8.1 52 tydzień	327
6.3.1.3.9 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem ██████████	327
6.3.1.3.10 52 tydzień	327

6.3.1.4	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	328
6.3.1.4.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	328
6.3.1.4.1.1	16-28 tydzień.....	328
6.3.1.4.1.2	52 tydzień.....	329
6.3.1.4.2	████████	330
6.3.1.4.2.1	12-26 tydzień.....	330
6.3.1.4.3	████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	332
6.3.1.4.3.1	16 tydzień	332
6.3.1.4.4	████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	332
6.3.1.4.4.1	18-24 tydzień.....	332
6.3.1.4.5	████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	333
6.3.1.4.5.1	24 tydzień.....	333
6.3.1.4.6	████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	333
6.3.1.4.6.1	16 tydzień.....	333
6.3.1.4.7	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem ██████	334
6.3.1.4.7.1	52 tydzień.....	334
6.3.1.4.8	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem ██████	334
6.3.1.4.8.1	52 tydzień.....	334
6.3.1.5	Poważne zdarzenia niepożądane	335
6.3.1.5.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	335
6.3.1.5.1.1	16-24 tydzień.....	335
6.3.1.5.1.2	52 tydzień.....	336
6.3.1.5.2	████████	337
6.3.1.5.2.1	24-26 tydzień.....	337
6.3.1.5.3	████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	339

6.3.1.5.3.1	16-20 tydzień.....	339
6.3.1.5.4	340
6.3.1.5.4.1	12-24 tydzień.....	340
6.3.1.5.5 w skojarzeniu z metotreksatem vs w skojarzeniu z metotreksatem	341
6.3.1.5.5.1	14-28 tydzień.....	341
6.3.1.5.5.2	54 tydzień	342
6.3.1.5.6 w skojarzeniu z metotreksatem vs w skojarzeniu z metotreksatem	343
6.3.1.5.6.1	24 tydzień	343
6.3.1.5.6.2	52 tydzień	343
6.3.1.5.7 w skojarzeniu z metotreksatem vs w skojarzeniu z metotreksatem	344
6.3.1.5.7.1	16-24 tydzień.....	344
6.3.1.5.8	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs	345
6.3.1.5.8.1	52 tydzień	345
6.3.1.5.9	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs	345
6.3.1.5.10	52 tydzień	345
6.3.1.6	Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	346
6.3.1.6.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs w skojarzeniu z metotreksatem	346
6.3.1.6.1.1	28 tydzień	346
6.3.1.6.1.2	52 tydzień	347
6.3.1.6.2	348
6.3.1.6.2.1	12 tydzień	348
6.3.1.6.3 w skojarzeniu z metotreksatem vs w skojarzeniu z metotreksatem	349
6.3.1.6.3.1	12 tydzień	349
6.3.1.6.4	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs	349
6.3.1.6.4.1	52 tydzień	349

6.3.1.6.5	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████	349
6.3.1.6.5.1	52 tydzień	349
6.3.1.7	Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	350
6.3.1.7.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	350
6.3.1.7.1.1	28 tydzień	350
6.3.1.7.1.2	52 tydzień	351
6.3.1.7.2	██████████	352
6.3.1.7.2.1	26 tydzień	352
6.3.1.7.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	353
6.3.1.7.3.1	28 tydzień	353
6.3.1.7.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	353
6.3.1.7.4.1	16-24 tydzień	353
6.3.1.7.5	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████	354
6.3.1.7.5.1	52 tydzień	354
6.3.1.7.6	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████	355
6.3.1.7.6.1	52 tydzień	355
6.3.1.8	Infekcje	355
6.3.1.8.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	355
6.3.1.8.1.1	16-28 tydzień	355
6.3.1.8.1.2	52 tydzień	356
6.3.1.8.2	██████████	357
6.3.1.8.2.1	24 tydzień	357
6.3.1.8.2.2	52 tydzień	359
6.3.1.8.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	359
6.3.1.8.3.1	16-20 tydzień	359

6.3.1.8.4	██████████	360
6.3.1.8.4.1	12-24 tydzień	360
6.3.1.8.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	362
6.3.1.8.5.1	14-28 tydzień	362
6.3.1.8.6	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	363
6.3.1.8.6.1	24 tydzień	363
6.3.1.8.7	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	364
6.3.1.8.7.1	24 tydzień	364
6.3.1.8.8	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ ██████████ ██████████	365
6.3.1.8.8.1	52 tydzień	365
6.3.1.9	Poważne infekcje	365
6.3.1.9.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	365
6.3.1.9.1.1	16-28 tydzień	365
6.3.1.9.1.2	52 tydzień	366
6.3.1.9.2	██████████	367
6.3.1.9.2.1	24 tydzień	367
6.3.1.9.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	367
6.3.1.9.3.1	16-20 tydzień	367
6.3.1.9.4	██████████	368
6.3.1.9.4.1	16 tydzień	368
6.3.1.9.5	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	369
6.3.1.9.5.1	12-28 tydzień	369
6.3.1.9.6	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	370
6.3.1.9.6.1	24 tydzień	370
6.3.1.9.7	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	371

6.3.1.9.7.1	16-24 tydzień.....	371
6.3.1.9.8	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ ██████████.....	372
6.3.1.9.8.1	52 tydzień.....	372
6.3.1.9.9	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ ██████████.....	372
6.3.1.9.9.1	52 tydzień.....	372
6.3.1.10	Porównanie pośrednie.....	373
6.3.1.10.1	Abatacept vs ██████████.....	373
6.3.1.10.2	Abatacept vs ██████████.....	375
6.3.1.10.3	Abatacept vs ██████████.....	377
6.3.1.10.4	Abatacept vs ██████████.....	379
6.3.1.10.5	Abatacept vs ██████████.....	381
6.3.1.10.6	Abatacept vs ██████████.....	383
6.3.2	2. linia leczenia.....	385
6.3.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	385
6.3.2.1.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem.....	385
6.3.2.1.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem.....	385
6.3.2.1.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem.....	386
6.3.2.1.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem.....	386
6.3.2.2	Zgony.....	387
6.3.2.2.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem.....	387
6.3.2.2.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem.....	387
6.3.2.2.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem.....	387
6.3.2.2.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem.....	388
6.3.2.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	388

6.3.2.3.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	388
6.3.2.3.2 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	389
6.3.2.3.3 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	389
6.3.2.3.4 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	389
6.3.2.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	390
6.3.2.4.1 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	390
6.3.2.4.2 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	390
6.3.2.5 Poważne zdarzenia niepożądane	391
6.3.2.5.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	391
6.3.2.5.2 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	391
6.3.2.5.3 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	391
6.3.2.5.4 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	392
6.3.2.6 Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	392
6.3.2.6.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	392
6.3.2.7 Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	393
6.3.2.7.1 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	393
6.3.2.8 Infekcje	393
6.3.2.8.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ ██████ ██████	393
6.3.2.8.2 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	393
6.3.2.8.3 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem	394

6.3.2.8.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	394
6.3.2.9	Poważne infekcje	395
6.3.2.9.1	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	395
6.3.2.9.2	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	395
6.3.2.9.3	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	395
6.3.2.9.4	██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem	396
6.3.2.10	Porównanie pośrednie	396
6.3.2.10.1	Abatacept vs ██████████	396
6.3.2.10.2	Abatacept vs ██████████	398
6.3.2.10.3	Abatacept vs ██████████	400
6.4	Doniesienia na temat bezpieczeństwa abataceptu pochodzące z faz przedłużonych dostępnych badań klinicznych	402
6.4.1	Badanie AIM	402
6.4.2	Badanie ATTAIN	402
6.4.3	Badanie Kremer 2003	403
6.4.4	Badanie ATTEST	403
6.5	Badanie ALLOW	404
6.5.1	Skuteczność	404
6.5.1.1	Redukcja DAS28 (CRP)	404
6.5.1.2	HAQ-DI – średnia zmiana	405
6.5.1.3	HAQ DI – odsetek pacjentów z poprawą co najmniej 0,3 jednostki	406
6.5.2	Jakość życia	406
6.5.3	Bezpieczeństwo	406
6.5.3.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	406
6.5.3.2	Zgony	407
6.5.3.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	407
6.5.3.4	Poważne zdarzenia niepożądane	407
6.5.3.5	Infekcje	408

6.5.3.6	Poważne infekcje.....	408
7	Analiza wyników badań pierwotnych – MIZS.....	409
7.1.1	Skuteczność leczenia.....	409
7.1.1.1	Faza wstępna.....	409
7.1.1.2	Faza randomizowana.....	410
7.1.1.3	Faza kontynuacji.....	411
7.1.2	Jakość życia.....	414
7.1.3	Bezpieczeństwo leczenia.....	415
8	Dyskusja i ograniczenia.....	418
8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	418
8.1.1	RZS.....	418
8.1.2	MIZS.....	428
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	432
8.2.1	RZS.....	432
8.2.2	MIZS.....	434
8.3	Wyniki innych analiz.....	435
8.3.1	RZS.....	435
8.3.2	MIZS.....	435
8.4	Siła dowodów.....	435
8.4.1	RZS.....	435
8.4.2	MIZS.....	436
9	Podsumowanie i wnioski.....	437
9.1	RZS.....	437
9.2	MIZS.....	442
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....		445
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....		451
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....		483
Aneks 4. Opis metodyki i ocena jakości badań.....		505
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne.....		548
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania.....		567

Aneks 7. Podsumowanie metodyki	588
Aneks 8. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....	607
Aneks 9. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych.....	611
Aneks 10. Ocena w skali Jadad.....	614
Aneks 11. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności abataceptu (GRADE)	618
Aneks 12. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....	632
Aneks 13. Kryteria oceny według GRADE	636
Aneks 14. Opracowania wtórne zidentyfikowane przez AOTM.....	638
Aneks 15. Opracowanie pierwotne zidentyfikowane przez AOTM	642
Aneks 16. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 31.01.2014.....	644
Spis tabel.....	659
Spis rysunków.....	671
Piśmiennictwo	675

Skróty i akronimy

ACR – American College of Rheumatology

CDAI – Indeks klinicznej aktywności choroby (*Clinical Disease Activity Index*)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

CRP – białko C reaktywne (ang. *C-reactive protein*)

DCS – skala aktywności choroby (ang. *Disease Activity Score*)

DMARDs – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*)

EMA – Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency*)

EULAR – European League Against Rheumatism

FACIT – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

FDA – Amerykańska agencja do spraw leków i żywności (*Food and Drug Administration*)

HAQ-DI – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – indeks niepełnosprawności (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*)

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

INAHTA – The International Network of Agencies for Health Technology Assessment

ITT – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)

LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby

LOCF – last observation carried forward

MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*)

MTX – metotreksat

NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne

NNT – number needed to treat

OB – Odczyn Biernackiego (ESR, ang. *erythrocyte sedimentation rate*)

OMERACT – Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials

RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)

RR – względne ryzyko (ang. *relative risk*)

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

SDAI – Simplified Disease Activity Index

SF-36 – Short Form 36

SJC – swollen joint count (sztywne stawy)

TJC – tender joint count (bolesne stawy)

TK – tomografia komputerowa

TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*)

TSS – Total Sharp Score

USG – badanie ultrasonograficzne

VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)

WMD – średnia ważona różnica (ang. *weighted mean difference*)

1 Analiza problemu decyzyjnego

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie problemu decyzyjnego dotyczącego zastosowania abataceptu (Orencia®) w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), a co za tym idzie, przygotowanie strategii opracowania dokumentacji oceny technologii medycznej dla tego leku.

W analizie problemu decyzyjnego zostanie zaproponowany w szczególności opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

1.1 RZS

1.1.1 Populacja

1.1.1.1 Wprowadzenie kliniczne

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) stanowi przewlekłą układową chorobę tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się niespecyficznym zapaleniem symetrycznych stawów, zmianami pozastawowymi oraz powikłaniami układowymi. Choroba prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.^{1,2}

1.1.1.2 Etiologia i czynniki ryzyka

RZS należy do chorób autoimmunologicznych, jednak dokładna etiologia i patogenezą nie są obecnie znane. Uważa się, że najprawdopodobniej podstawowym mechanizmem, który zapoczątkowuje i podtrzymuje proces zapalny w przebiegu RZS jest odpowiedź komórek T na nieznany antygen lub antygeny u osoby o odpowiednich uwarunkowaniach genetycznych. Odpowiedź ta prowadzi do reakcji autoimmunologicznej, której efektem jest powstawanie nacieków zapalnych w obrębie błony maziowej stawów. Do czynników predysponujących do wystąpienia RZS należą m.in.: czynniki infekcyjne, takie jak zakażenie wirusem Epsteina-Barr, mykobakteriami lub parwowirusem, uwarunkowania genetyczne, obejmujące obecność antygeny HLA-DR4 oraz uwarunkowania hormonalne, na co wskazuje zwiększona zachorowalność wśród kobiet.⁴ Limfocyty T ulegają stymulacji, przez co uwalniają limfokiny, tj. IL-2, IFN-alfa, które natomiast aktywują komórki dendrytyczne do wydzielania cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF-alfa) i innych mediatorów procesu zapalnego, w tym m.in.

GM-CSF oraz czynników wzrostowych. Kolejny etap polega na aktywacji fibroblastów oraz stymulacji komórek endotelialnych, co skutkuje pobudzeniem osteoklastów oraz proliferacją naczyń krwionośnych.^{3,4}

1.1.1.3 Epidemiologia

RZS to jedna z najczęściej występujących chorób układowych. Szacuje się, że w populacji mieszkańców Europy i Stanów Zjednoczonych powyżej 15. roku życia na RZS choruje od 0,5% do nawet 2% społeczeństwa. Zapadalność waha się od 31 do 50 osób na 100 000.⁵ W Polsce szacuje się, że choruje około 1% społeczeństwa, tj. około 300 000 dorosłych osób. Kobiety chorują średnio 3 razy częściej od mężczyzn. Najczęściej są to osoby w 4. i 5. dekadzie życia.⁶

Według zapisów wcześniejszego programu terapeutycznego (załącznik nr 16 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku), reumatoidalne zapalenie stawów jest rozpoznawane u osób powyżej 16. roku życia. Dotyczy 0,8% – 2% ogólnej populacji. Roczna zachorowalność wynosi 60-80 przypadków/100 000. Kobiety chorują 2-4 razy częściej niż mężczyźni. Szczyt zachorowań przypada na okres między 30. a 50. rokiem życia. W Polsce choroba jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób. Szacuje się, że co czwarty chory na RZS wymaga wymiany dużego stawu. Po 5 latach choroby 50% chorych na RZS traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

Według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), reumatoidalne zapalenie stawów dotyczy 136 tys. Polaków (0,5% populacji). Około 30% pacjentów wymaga stosowania tzw. leków biologicznych.⁷

Według danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, do dnia 20.02.2013 w programie leczenia biologicznego leczonych było 3519 pacjentów.⁸

1.1.1.4 Obraz kliniczny

Przebieg RZS ma charakter przewlekły i postępujący, chociaż bywają okresy remisji i zaostrzeń. Początek choroby jest najczęściej łagodny i trudny do wykrycia, ale u części pacjentów (do 25% przypadków) choroba może się zaczynać w sposób ostry. RZS miewa różny przebieg. Może mieć charakter łagodny, samo ograniczający się, lecz może również charakteryzować się gwałtownie postępującą destrukcją stawów i zajęciem innych narządów. Taki ostry przebieg choroby prowadzi stopniowo do inwalidztwa lub nawet do przedwczesnej śmierci.⁹

1.1.1.5 Rozpoznanie

Kryteria kliniczne, immunologiczne i radiologiczne służące do rozpoznania RZS zostały opracowane przez American College of Rheumatology (ACR) w 1958. Obecnie stosuje się siedem kryteriów zrewidowanych w 1987 roku – patrz tabela 1.¹⁰

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne RZS według ACR (1987).

Kryterium	Definicja
Szttywność poranna stawów	Szttywność poranna w stawach i wokół stawów, utrzymująca się co najmniej 1 godz. do wystąpienia znacznej poprawy.
Zapalenie trzech lub więcej stawów	Jednoczasowy obrzęk lub wysięk trzech stawów, stwierdzony przez lekarza. Obecność tylko kostnego pogrubienia stawu nie spełnia kryterium (14 możliwych stawów po stronie prawej lub lewej to: stawy międzypaliczkowe bliższe, śródrečno-paliczkowe, nadgarstkowe, łokciowe, kolanowe, skokowe i śródstopno-paliczkowe).
Zapalenie stawów ręki	Zapalenie co najmniej jednego stawu (dotyczy stawów nadgarstkowych, śródrečno-paliczkowych i stawów międzypaliczkowych bliższych).
Symetryczne zapalenie stawów	Jednoczasowość i jednoimiennosc obustronnych zmian zapalnych. Obustronne zapalenie stawów śródrečno-paliczkowych, międzypaliczkowych bliższych i śródstopno-paliczkowych spełnia kryterium bez zachowania absolutnej symetryczności.
Guzki reumatoidalne	Stwierdzone przez lekarza nad wyniosłościami kostnymi po stronie wyprostnej lub w okolicach stawów.
Obecność czynnika reumatoidalnego	Stosując metody, w których odsetek dodatnich wyników w kontroli nie przekracza 5%.
Zmiany radiologiczne	Dotyczą obecności nadżerek i osteoporozy okołostawowej zajętych stawów w przednio-tylnym radiogramie ręki lub nadgarstka (obecność tylko osteoporozy jest wykluczeniem).
Spełnienie 4 z 7 kryteriów ustala rozpoznanie. Kryteria od 1 do 4 muszą być spełnione co najmniej przez okres 6 tygodni.	

Zgodnie z zaleceniami Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, podstawą rozpoznania jest potwierdzenie zapalenia stawów w obrazie klinicznym i badaniach laboratoryjnych (OB powyżej 30 mm po 1 h, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, niedokrwistość normocytowa i hipochromiczna). Kryterium pomocniczym jest występowanie cech zapalenia w MRI, scyntygrafii, czy badaniu ultrasonograficznym. U chorych z uprzednio ujemnym wynikiem, oznaczenia przeciwciał przeciw peptydom cytrulinowym lub czynnika reumatoidalnego należy przeprowadzać regularnie, ale nie częściej niż co 6 miesięcy. U chorych z pozytywnym wynikiem w co najmniej jednym z wymienionych testów nie jest konieczne wykonywanie tych badań. Obowiązkowe badania radiologiczne (ewentualnie ultrasonograficzne lub MRI) stóp i rąk należy wykonywać nie częściej niż co 6 miesięcy, aż do czasu, gdy będzie możliwe rozpoznanie.

Na chwilę obecną brak jest uzasadnienia dla wykonywania diagnostycznej artroskopii stawów objętych procesem zapalnym.⁶

1.1.1.6 Leczenie

Ze względu na nieznaną etiologię choroby, brak jest leczenia przyczynowego RZS. Największe znaczenie ma leczenie objawowe, które prowadzi do jak najwcześniejszego powstrzymania lub ograniczenia procesu zapalnego i zatrzymania procesów destrukcyjnych w obrębie stawów. Przez całe życie chorego, obok leczenia objawowego, zaleca się systematyczną fizjoterapię.

Zgodnie z zaleceniami Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, w każdym przypadku aktywnego zapalenia stawów, którego przyczyną nie jest infekcja, należy zastosować glikokortykosteroidy w dawce, która pozwoli na opanowanie objawów zapalenia. Zaleca się podanie glikokortykosteroidów niezależnie od tego, czy możliwe jest ustalenie ostatecznego rozpoznania. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej powinno się stopniowo redukować dawkę leku, aż do zupełnego odstawienia. Jeśli stosuje się leczenie dawkami większymi niż 7,5 mg prednizonu (lub jego ekwiwalentu) i dłużej niż przez okres 3 miesiące, należy jednocześnie stosować środki profilaktyczne przeciw osteoporozie i innym działaniom niepożądanym.

We wczesnym stadium reumatoidalnego zapalenia stawów jednocześnie z glikokortykosteroidami należy wprowadzić leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), które opóźniają wystąpienie zmian w obrębie stawów lub im zapobiegają. Lekiem pierwszego wyboru jest metotreksat, którego dawka początkowa wynosi 10 mg/tydz. i jest zwiększana co miesiąc do dawki pozwalającej na uzyskanie remisji, jednak nie większej niż 25 mg/tydz. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej i odstawieniu glikokortykosteroidów, dawkę metotretksatu należy zmniejszać do dawki podtrzymującej.

Jeśli występuje nieskuteczność, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania metotretksatu, należy rozważyć podanie innego niebiologicznego leku, jakim jest leflunomid.

W przypadku braku skuteczności monoterapii metotretksatem lub leflunomidem, zaleca się skojarzone leczenie kilkoma lekami modyfikującymi przebieg choroby. Sugerowane schematy to: metotretksat z leflunomidem, metotretksat z cyklosporyną, metotretksat z sulfasalazyną i chlorochiną. Gdy za sprawą leczenia uzyska się odpowiedź kliniczną i odstawi glikokortykosteroidy, należy rozpocząć redukcję dawki leku uprzednio nieskutecznego w monoterapii.

Leczenie antycytokinowe (np. infliksymab, etanercept, adalimumab i inne), wobec nieskuteczności leczenia skojarzonego, wcześniej należy wdrożyć u chorych młodych

lub z agresywnym przebiegiem RZS. Terapia ta powinna być skojarzona z podawaniem metotreksatu w pełnych dawkach. W wyjątkowych sytuacjach leczenie antycytokinowe można łączyć ze stosowaniem innych leków modyfikujących przebieg choroby lub immunosupresyjnych. Leki te, z wyjątkiem infliksymabu, można stosować w monoterapii, ale należy się wówczas spodziewać, że ich skuteczność będzie niższa.

W przypadku, gdy leczenie antycytokinowe okaże się nieskuteczne, należy rozważyć leczenie rytuksymabem lub abataceptem.

Podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), które nie wpływają na zahamowanie zmian destrukcyjnych stawów, lecz doraźnie zwalczają objawy zapalenia, jest uzasadnione w okresach zaostrzeń choroby. Wraz z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi należy stosować gastroprotekcję, w celu profilaktyki krwawienia z przewodu pokarmowego.

Przy niepełnej skuteczności leczenia farmakologicznego i utrzymywaniu się zapalenia tylko w pojedynczym stawie, można rozważyć synowiortezę lub leczenie operacyjne, tj. synowektomię, artrodezę, alloplastykę, zabiegi rekonstrukcyjne.² Takie rozwiązania powinny jednak znajdować zastosowanie tylko w wybranych przypadkach.

1.1.1.6.1 1. linia leczenia biologicznego

Opublikowane zalecenia American College of Rheumatology (ACR) z 2008 r. dotyczące terapii lekami biologicznymi wskazują, iż inhibitory TNF- α (etanercept, infliksymab, adalimumab) są rekomendowane u chorych, u których leczenie LMPCh innymi niż metotreksat było nieskuteczne.¹¹

Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)^{12,13} rekomendują stosowanie adalimumabu, etanerceptu lub infliksymabu jako opcji terapeutycznych u dorosłych chorych. W pierwszej linii leczenia biologicznego możliwe jest również zastosowanie certolizumabu, golimumabu lub tocilizumabu.

Wytyczne EULAR wskazują na możliwość zastosowania leczenia biologicznego po niepowodzeniu LMPCh; w pierwszej linii leczenia biologicznego zaleca się szczególnie inhibitory TNF- α .²⁴

Francuska agencja HAS zaleca stosowanie w pierwszej linii leczenia biologicznego adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu.³⁰

Zgodnie z zapisami polskich programów terapeutycznych leczenia biologicznego RZS, w pierwszej linii leczenia powinno się zastosować inhibitor TNF- α (adalimumab, etanercept lub infliksymab) albo tocilizumab lub certolizumab pegol.

1.1.1.6.2 2. linia leczenia biologicznego

Wytyczne European League Against Rheumatism (EULAR) z 2010 r. dotyczące leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów wskazują, że w przypadku braku skuteczności pierwszego inhibitora TNF- α lub przeciwwskazań do kontynuowania leczenia przy jego użyciu, powinno się zastosować inny lek biologiczny, rytuksymab, abatacept lub tocilizumab (brak wskazania terapii preferowanej).²⁴ Dane z badań RCT wskazują na wysoki poziom dowodów w odniesieniu do skuteczności abataceptu, rytuksymabu, golimumabu i tocilizumabu w leczeniu pacjentów po nieskuteczności terapii za pomocą inhibitora TNF- α .

Zgodnie z wytycznymi National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) z 2010 r. dotyczącymi leczenia stosowanego po niepowodzeniu inhibitora TNF, tj. stosowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, rytuksymabu i abataceptu w RZS, rekomendowaną opcją terapeutyczną u dorosłych z ciężkim, czynnym RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym co najmniej jednego anty-TNF jest rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem.¹⁴ W przypadku przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu lub zaprzestania jego stosowania z powodu działań niepożądanych, zalecanymi opcjami terapeutycznymi są adalimumab, etanercept, infliksymab i abatacept (wszystkie leki w skojarzeniu z metotreksatem). Jeżeli rytuksymab nie może być stosowany z powodu przeciwwskazań do leczenia metotreksatem lub zaprzestania stosowania metotreksatu z powodu działań niepożądanych, zalecane są adalimumab i etanercept w monoterapii.

Według zapisów polskich programów lekowych, w 2. linii leczenia można zastosować adalimumab, etanercept, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab lub certolizumab.

1.1.1.6.3 3. i kolejne linie leczenia biologicznego

NICE w 3. linii leczenia biologicznego dopuszcza stosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu lub abataceptu.

Zapisy polskich programów lekowych leczenia RZS przy użyciu leków biologicznych wskazują na zastosowanie rytuksymabu lub tocilizumabu w 3. linii leczenia.

1.1.1.7 Rekomendacje i zalecenia dotyczące leczenia

1.1.1.7.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia RZS

Leki biologiczne – adalimumab, etanercept, rytuksymab oraz infliksymab, a także tocilizumab i certolizumab pegol – są obecnie finansowane w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS)

i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” oraz „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Wszystkie wymienione powyżej leki wymagają jednoczesnego podawania metotreksatu, a w przypadku jego nietolerancji, adalimumab, etanercept i tocilizumab mogą być stosowane w monoterapii.

Zgodnie z zaleceniami diagnostyczno-terapeutycznymi w reumatoidalnym zapaleniu stawów z 2012 roku,¹⁵ wyróżnić można trzy fazy leczenia.

I faza – postępowanie po ustaleniu rozpoznania

Niezwłocznie po rozpoznaniu RZS należy rozpocząć leczenie syntetycznymi LMPCh, które pozwalają uzyskać stan bardzo małej aktywności choroby lub remisję u istotnego odsetka pacjentów. Lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z aktywnym RZS powinien być metotreksat w dawce 20-30 mg (dawka uzależniona jest od skuteczności oraz tolerancji tego leku). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań, nieskuteczności lub nietolerancji metotreksatu, zalecane jest rozważenie leflunomidu, sulfasalazyny lub soli złota w postaci wstrzyknięć domięśniowych jako leku pierwszego wyboru.

II faza (niepowodzenie leczenia fazy I) – leczenie pierwszym lekiem biologicznym

Jeżeli po zastosowaniu pierwszego LMPCh cel leczenia nie został osiągnięty, u pacjenta występują zaś czynniki złej prognozy (wysokie miana autoprzeciwciał RF lub ACPA, duża aktywność choroby, wczesne nadżerki stawowe), zalecane jest rozważenie dodania biologicznego LMPCh. Jeżeli wymienione czynniki nie występują, zaleca się zmianę dotychczas stosowanego syntetycznego LMPCh na inny lek z tej grupy. Możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej z wykorzystaniem dwóch lub więcej syntetycznych LMPCh.

W przypadku chorych, u których odpowiedź na leczenie metotreksatem lub innymi syntetycznymi LMPCh (w połączeniu z GKS lub nie) jest niedostateczna, zalecane jest rozpoczęcie leczenia biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. W celu zwiększenia skuteczności, inhibitor TNF powinien być stosowany w połączeniu z MTX lub innym LMPCh (jeśli MTX jest przeciwwskazany). Adalimumab, etanercept, certolizumab oraz tocilizumab mogą być wyjątkowo stosowane w monoterapii.

III faza (niepowodzenie leczenia fazy II) – niepowodzenie leczenia pierwszym lekiem biologicznym

U chorych, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszym inhibitorem TNF, zalecane jest podanie innego inhibitora TNF lub jednego z następujących leków: abataceptu, rytuksymabu, tocilizumabu.

W przypadku ciężkiego, opornego na leczenie RZS lub przeciwwskazań do stosowania biologicznych albo syntetycznych LMPCh, można rozważyć zastosowanie azatiopryny lub cyklosporyny A (wyjątkowo cyklofosfamidu) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z niektórymi ww. lekami (przy czym należy pamiętać o ich toksyczności).

Intensywne leczenie farmakologiczne powinno zostać rozważone u każdego chorego, a zwłaszcza u chorych z niekorzystnymi rokowaniami. Przy wyborze terapii, oprócz aktywności choroby, pod uwagę należy wziąć także progresję zmian strukturalnych, choroby towarzyszące oraz bezpieczeństwo leczenia.¹⁵

1.1.1.7.2 Wytyczne American College of Rheumatology (ACR) 2012

Zalecenia *American College of Rheumatology* z 2012 roku¹⁶ stanowią aktualizację zaleceń z roku 2008¹⁷). Poniżej przedstawione zostały główne elementy wytycznych dotyczące leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów za pomocą leków biologicznych.

Zmiana LMPCh na leki biologiczne

U pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby, po 3 miesiącach monoterapii MTX lub terapii skojarzonej LMPCh, jako alternatywę dla rekomendacji przedstawionych powyżej, ACR zaleca dodanie biologicznych leków i-TNF lub zmianę na nie, abatacept lub rytuksymab. Jeśli po 3 miesiącach intensywnej terapii skojarzonej LMPCh lub po zastosowaniu drugiego leku z tej grupy, pacjent nadal ma umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby, rekomendowane jest dodanie leczenia lekami z grupy i-TNF lub przejście na nie.

Zmiana pomiędzy lekami biologicznymi ze względu na brak lub utratę korzyści z leczenia

Jeżeli po 3 miesiącach biologicznego leczenia lekami z grupy i-TNF, aktywność choroby nadal jest umiarkowana lub wysoka (i związane jest to z brakiem lub utratą korzyści), ACR zaleca zmianę leku na inny biologiczny lek z grupy i-TNF lub lek o innym mechanizmie działania niż TNF.

Jeśli po 6 miesiącach terapii lekami i-TNF lub lekami o innym mechanizmie działania niż TNF pacjenci nadal mają umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby i jest to związane z brakiem lub utratą korzyści z leczenia, ACR rekomenduje zmianę leku na inny lek biologiczny – o innym mechanizmie działania niż TNF lub i-TNF. Dłuższy okres (pół roku zamiast 3 miesięcy) przyjęto ze względu na przewidywanie, że w celu uzyskania skuteczności biologicznych leków o innym mechanizmie działania niż TNF może być potrzebny dłuższy czas.

Zmiana pomiędzy lekami biologicznymi ze względu na szkodliwe działanie/działania niepożądane

U pacjentów, u których po niepowodzeniu leczenia biologicznymi lekami i-TNF aktywność choroby jest wysoka (w związku z ciężkimi działaniami niepożądanymi), zalecana jest zmiana na lek o innym mechanizmie działania niż TNF. Jeżeli pacjent ma umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby po niepowodzeniu leczeniem lekami i-TNF ze względu na nieciężkie działania niepożądane, rekomendowana jest zmiana leku na inny lek i-TNF lub lek o innym mechanizmie działania niż TNF.

U pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby, po niepowodzeniu leczenia biologicznymi lekami (w związku z działaniami niepożądanymi), ACR zaleca zmianę na inny biologiczny lek o innym mechanizmie działania niż TNF lub i-TNF.¹⁶

1.1.1.7.3 Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

Zgodnie z wytycznymi brytyjskiego The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) dla adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w reumatoidalnym zapaleniu stawów, inhibitory TNF zalecane są w leczeniu dorosłych spełniających dwa kryteria:

- aktywne RZS (DAS28 > 5,1), potwierdzone co najmniej dwukrotnie w odstępie 1 miesiąca,
- leczenie z wykorzystaniem dwóch leków z grupy LMPCh, w tym metotreksatu, o ile nie było przeciwwskazań.

Inhibitory TNF powinny być stosowane w skojarzeniu z metotreksatem, a w przypadku, gdy pacjent nie toleruje metotreksatu lub leczenie metotreksatem jest uznawane za nieodpowiednie, adalimumab i etanercept mogą być stosowane w monoterapii. Leczenie inhibitorami TNF powinno być kontynuowane, jeżeli w czasie 6 miesięcy od inicjacji terapii pacjent uzyska odpowiednią odpowiedź na leczenie (poprawa o $\geq 1,2$ pkt. w skali DAS28), a w przypadku gdy poprawa nie zostanie uzyskana, zalecane jest przerwanie leczenia danym inhibitorem.

Wytyczne rekomendują monitorowanie leczenia nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z wykorzystaniem skali DAS28). U pacjentów, u których leczenie inhibitorem TNF zostało przerwane przed oceną skuteczności po 6 miesiącach leczenia, zalecane jest rozważenie wprowadzenia innego leku z tej grupy.

U pacjentów z ciężkim, aktywnym i progresywnym RZS, uprzednio nieleczonych metotreksatem lub innym lekiem z grupy LMPCH, stosowanie inhibitorów TNF nie jest rekomendowane. Także podawanie dawki większej niż zalecana dawka początkowa nie jest zalecane.¹⁸

Wytyczne dla poszczególnych substancji:

- Wytyczne dla certolizumabu pegol zalecają stosowanie tego leku jako opcji leczenia chorych na RZS zgodnie z opisem leczenia innymi inhibitorami TNF.¹⁹
- Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja w leczeniu RZS u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie LMPCh (w tym również metotreksatem) była niewystarczająca, pod warunkiem, że jest on stosowany zgodnie z opisem leczenia innymi inhibitorami TNF.²⁰
- Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie dwoma lekami z grupy leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD), w tym metotreksatem, jeśli:
 - jest stosowany zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków biologicznych zaliczanych do grupy DMARD: adalimumab, etanercept i infliksimab w terapii RZS, oraz
 - producent udostępni abatacept po cenie zgodnej z ustaleniami.
 - chorzy leczeni obecnie abataceptem, którzy jednocześnie nie spełniają powyższych kryteriów, powinni mieć możliwość kontynuacji leczenia do czasu gdy lekarz prowadzący uzna, że należy przerwać podawanie abataceptu.
 - działaniami niepożądanymi w czasie terapii abataceptem są infekcje, sepsa i zapalenie płuc. Abatacept jest przeciwwskazany u chorych z ciężkimi, niekontrolowanymi albo oportunistycznymi infekcjami. Zanim rozpocznie się podawanie abataceptu, lekarz powinien przeprowadzić badania w kierunku infekcji prątkiem gruźlicy (zarówno aktywnej jak i utajonej).
 - wg opinii klinicystów ważne jest zapewnienie wyboru leków biologicznych o mechanizmie działania innym niż hamowanie czynnika martwicy nowotworów tym chorym, którzy nie mogą być poddani terapii lekami z grupy inhibitorów TNF.
 - brak jest wystarczających dowodów, by stwierdzić istotne różnice w skuteczności pomiędzy abataceptem stosowanym w skojarzeniu z metotreksatem a jakimkolwiek innym biologicznym lekiem z grupy DMARD stosowanym w skojarzeniu z metotreksatem.²¹
- Wytyczne NICE dla tocilizumabu rekomendują stosowanie tego leku w połączeniu z metotreksatem jako opcji w leczeniu RZS u dorosłych w ramach mechanizmu RSS, jeśli spełniony jest którykolwiek z poniższych warunków:
 - odpowiedź na leczenie LMPCh była niewystarczająca i tocilizumab stosowany jest zgodnie z wytycznymi dla inhibitora TNF,^{18 21}
 - odpowiedź na leczenie LMPCh i inhibitor TNF była niewystarczająca, a chory nie może otrzymać leczenia rytuksymabem ze względu na przeciwwskazania lub gdy leczenie zostało przerwane ze względu na

działania niepożądane, a tocilizumab stosowany jest zgodnie z wytycznymi²² dla inhibitora TNF,

- o odpowiedź na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF lub rytuksymabem była niewystarczająca.²³

W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorem TNF- α u pacjentów z ciężkim, aktywnym RZS, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub wykazują nietolerancję leków z grupy LMPCh (w tym na co najmniej jednego z inhibitorów TNF) wytyczne NICE zalecają stosowanie rytuksymabu w połączeniu z metotreksatem. Przy czym leczenie rytuksymabem nie powinno być stosowane częściej niż co 6 miesięcy. U pacjentów, którzy nie mogą być leczeni rytuksymabem (ze względu na przeciwwskazania lub gdy leczenie rytuksymabem zostało przerwane ze względu na działania niepożądane), wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu lub abataceptu (każdy z ww. leków w połączeniu z metotreksatem). Jeżeli rytuksymab nie może być stosowany ze względu na nietolerancję metotreksatu lub gdy leczenie zostało przerwane ze względu na działania niepożądane, rekomendowane jest stosowanie monoterapii adalimumabem lub etanerceptem.

W przypadku uzyskania odpowiedzi definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby, określonej na skali DAS28 jako co najmniej 1,2 pkt., po rozpoczęciu terapii oraz gdy odpowiedź ta utrzymuje się przy kolejnych podaniach (z co najmniej 6-miesięcznymi przerwami w podawaniu rytuksymabu), leczenie rytuksymabem w połączeniu z metotreksatem powinno być kontynuowane. Leczenie adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz abataceptem powinno być kontynuowane tylko w przypadku uzyskania odpowiedniej odpowiedzi (definiowanej jak wyżej) po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Leczenie powinno być monitorowane i oceniane za pomocą DAS28 (przynajmniej co 6 miesięcy) i kontynuowane jeżeli ww. odpowiedź utrzymuje się.²²

1.1.1.7.4 Wytyczne EULAR 2010

Zgodnie z wytycznymi EULAR 2010,²⁴ u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem lub innymi syntetycznymi LMPCh (z glikokortykosteroidami lub bez nich) zalecane jest rozpoczęcie leczenia biologicznymi LMPCh, przy czym obecna praktyka wskazuje na rozpoczęcie terapii inhibitorami TNF (adalimumabem, certolizumabem, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem) w połączeniu ze stosowaniem metotreksatu. U pacjentów, u których leczenie pierwszym inhibitorem TNF nie powiodło się, zaleca się zastosowanie innego inhibitora TNF lub abataceptu, rytuksymabu lub tocilizumabu, a w przypadku opornego, ciężkiego RZS lub przeciwwskazań do stosowania leków biologicznych lub uprzednio wymienionych syntetycznych LMPCh, zaleca się rozważenie również następujących syntetycznych LMPCh: azatiopryny, cyklosporyny A lub wyjątkowo cyklofosfamidu (monoterapii lub terapii skojarzonej).

Intensywne leczenie powinno zostać rozważone u wszystkich pacjentów, przy czym pacjenci o niekorzystnym rokowaniu mogą zyskać najwięcej. U pacjentów znajdujących się w trwałej remisji, po zredukowaniu stosowania glikokortykosteroidów, zaleca się rozważenie redukcji biologicznych LMPCh, zwłaszcza gdy leczenie połączone jest ze stosowaniem syntetycznych LMPCh.

W przypadku długotrwałej remisji lekarz wspólnie z pacjentem może podjąć decyzję o modyfikacji dawki syntetycznych LMPCh. U pacjentów dotychczas nieleczonych za pomocą LMPCh i bez czynników niekorzystnych rokowniczo należy rozważyć połączenie metotreksatu z lekiem biologicznym.

Podczas modyfikacji leczenia, pod uwagę powinny być wzięte czynniki inne niż aktywność choroby, tj. np. progresja lub uszkodzenia strukturalne, choroby współistniejące oraz względy bezpieczeństwa.²⁴

Faza I – rozpoczęcie leczenia po postawieniu diagnozy

- LMPCh.

Faza II – pacjenci nie osiągnęli zamierzonych rezultatów podczas fazy I lub wystąpiły przeciwwskazania do kontynuowania terapii z fazy I

Pacjenci z wysokim stężeniem czynnika reumatoidalnego/przeciwciał anty-CCP (przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi) i zniszczeniami elementów stawów:

- zaleca się dodanie leków biologicznych do terapii (zwłaszcza inhibitorów TNF-alfa);
- w przypadku zmniejszenia aktywności choroby lub remisji – zaleca się kontynuowanie leczenia; w przypadku braku satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie – zaleca się przejście do fazy III.

Pacjenci bez niekorzystnych czynników prognostycznych:

- zaleca się rozpoczęcie terapii innym LMPCh (leflunomid, sulfasalazyna, metotreksat lub sole złota) w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

Ocena zmniejszenia aktywności choroby lub remisji po 3-6 miesiącach:

- zmniejszenie aktywności choroby lub remisja – zaleca się kontynuowanie leczenia; w przypadku braku satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie – zaleca się rozpoczęcie leczenia lekami biologicznymi (w szczególności inhibitorami TNF-alfa);
- brak satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie, pomimo wdrożenia leków biologicznych – zaleca się przejście do fazy III.

Faza III – pacjenci, u których zawiodło leczenie biologiczne lub wystąpiły przeciwwskazania do kontynuowania terapii z fazy II

- Zmiana na inny inhibitor TNF-alfa (w skojarzeniu z LMPCh) lub zamiana na abatacept (+ LMPCh) lub rytuksymab (+ LMPCh), lub tocilizumab (+ LMPCh).

Oceny zmniejszenia aktywności choroby lub remisji dokonuje się po 3-6 miesiącach.

- Zmniejszenie aktywności choroby lub remisja oraz brak odpowiedzi na leczenie – zaleca się kontynuowanie leczenia.

1.1.1.7.5 Wytyczne EULAR 2013

1. Terapia z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD) powinna być rozpoczęta jak najszybciej po zdiagnozowaniu RZS.
2. Leczenie powinno być ukierunkowane na uzyskanie remisji bądź jak najmniejszej aktywności choroby u każdego chorego.
3. U chorych z aktywną postacią choroby zaleca się aby badania kontrolne były przeprowadzane co 1-3 miesiące; jeśli w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii nie nastąpiła poprawa bądź cel terapeutyczny nie został osiągnięty w ciągu 6 miesięcy, leczenie powinno zostać zmodyfikowane.
4. U chorych z aktywną postacią RZS zaleca się, aby w pierwszej linii leczenia stosować metotreksat, jako część terapii.
5. W przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX (lub wczesnej nietolerancji), zaleca się stosowanie sulfasalazyny albo leflunomidu, jako części pierwszej linii leczenia.
6. U chorych nie leczonych wcześniej lekami modyfikującymi przebieg choroby, bez względu na przyjmowanie glukokortykosteroidów, leczenie należy rozpocząć z zastosowaniem konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby, w monoterapii albo terapii skojarzonej.
7. Zaleca się podawanie niskich dawek glukokortykosteroidów (w skojarzeniu z jednym albo większą liczbą konwencjonalnych DMARD) do 6. miesiąca od rozpoczęcia terapii a następnie zmniejszanie dawek tak szybko, jak tylko jest to możliwe (pod względem klinicznym).
8. Jeśli cel terapeutyczny nie został osiągnięty w pierwszej linii leczenia i brak jest niekorzystnych czynników prognostycznych, zaleca się rozważenie terapii z zastosowaniem innego niż dotychczas, konwencjonalnego DMARD; jeśli niekorzystne czynniki prognostyczne są obecne, zaleca się rozważenie rozpoczęcia terapii z zastosowaniem biologicznego DMARD.
9. U chorych z brakiem odpowiedzi na MTX i/lub na inną strategię terapeutyczną z zastosowaniem konwencjonalnych DMARD w monoterapii albo w skojarzeniu z

glukokortykosteroidami, zaleca się rozpoczęcie terapii biologicznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (inhibitory TNF, abatacept albo tocilizumab i w niektórych przypadkach rytuksymab) w skojarzeniu z MTX.

10. W przypadku niepowodzenia terapii pierwszym zastosowanym biologicznym DMARD, zaleca się rozpoczęcie terapii innym biologicznym DMARD; jeśli pierwszy zastosowany inhibitor TNF jest nieskuteczny, chory może rozpocząć leczenie innym inhibitorem TNF bądź lekiem biologicznym o innym mechanizmie działania.
11. W przypadku nieskuteczności terapii lekami biologicznymi zaleca się stosowanie tofacitinibu.
12. U chorych, u których remisja choroby utrzymuje się po ograniczeniu albo zaprzestaniu stosowania glukokortykosteroidów, można rozważyć zmniejszenie dawkowania biologicznych DMARD, szczególnie jeśli jednocześnie stosuje się konwencjonalne DMARD.
13. U chorych, u których remisja choroby jest na stałym poziomie przez długi czas, należy ostrożnie zmniejszyć dawki konwencjonalnych DMARD po wcześniejszych ustaleniach pomiędzy chorymi a lekarzami prowadzącymi.

W przypadku, gdy istnieje konieczność modyfikacji stosowanej terapii, czynniki inne niż aktywność choroby, takie jak progresja uszkodzeń strukturalnych, występowanie chorób towarzyszących i bezpieczeństwo leczenia, powinny zostać rozważone.²⁵

1.1.1.7.6 Wytyczne Haute Autorité de Santé dotyczące postępowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Francuska agencja Haute Autorité de Santé²⁶ zaleca następujące rodzaje postępowania w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów.

Terapia pierwszego rzutu

- Zaleca się jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii LMPCh wśród pacjentów z zapaleniem wielu stawów trwającym co najmniej 6 tygodni lub z erozyjnym zapaleniem wielu stawów (C).
- W przypadku ciężkiej postaci RZS, jako terapię pierwszego wyboru zaleca się anty-TNF- α (adalimumab, etanercept lub infliksymab), najlepiej w skojarzeniu z metotreksatem (A) lub terapię kombinowaną, np. metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochinina z kortykosteroidami (A). Nie zaleca się monoterapii infliksymabem (C).
- W szczególnych przypadkach dopuszcza się zastosowanie anty-TNF- α wśród pacjentów nieleczonych wcześniej LMPCh z bardzo zaawansowaną postacią RZS, zwłaszcza ze zmianami radiologicznymi (A).

Terapia drugiego rzutu

1. W ciężkich postaciach RZS jako leczenie drugiego rzutu zaleca się anty TNF- α , najlepiej w skojarzeniu z metotreksatem (A).

Tabela 2. Poziomy rekomendacji.

A	Badanie RCT nieobarczone ryzykiem błędu, metaanalizy RCT lub analizy oparte na badaniach z poziomu 1
B	Badania RCT obarczone ryzykiem błędu, metaanalizy, kontrolowane badania nierandomizowane lub kohortowe
C	Badania kliniczno-kontrolne lub serie przypadków

1.1.1.7.7 Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2011)

Wytyczne SIGN 2011²⁷ dotyczące postępowania we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów zalecają następujące postępowanie:

- Zaleca się najwcześniejsze rozpoczęcie terapii LMPCh w celu kontrolowania objawów RZS, a także ograniczenia zmian radiologicznych.
- Nie zaleca się stosowania TNF- α w ciężkim, aktywnym i postępującym RZS u pacjentów nieleczonych wcześniej metotreksatem lub innymi LMPCh.

1.1.1.8 Oceny i rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

W celu zidentyfikowania ocen i rekomendacji agencji oceny technologii medycznych dotyczących zastosowania abataceptu w reumatoidalnym zapaleniu stawów, przeszukano strony internetowe następujących agencji stowarzyszonych w INAHTA i innych agencji:

- AOTM – Agency for Health Technology Assessment in Poland – Polska;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – UK;
- CVZ – College voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- FinOHTA – Finnish Office for Health Technology Assessment – Finlandia;
- GR – Gezondheidsraad – Holandia;
- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- LBI-HTA – Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment – Austria;
- NETSCC, HTA – NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment – UK;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – UK;
- NICE – National Institute for Clinical Excellence – UK;
- SBU – Swedish Council on Technology Assessment in Health Care – Szwecja;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- ZonMw – The Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA.

Poniższa tabela obrazuje zestawienie zidentyfikowanych doniesień.

Tabela 3. Rekomendacje i oceny agencji HTA zrzeszonych w INAHTA.

Agencja	Kraj	Rok	Rekomendacja	Uzasadnienie/komentarz
AOTM	Polska	2008	Negatywna	Brak dostatecznych dowodów z badań, liczne działania niepożądane, wysoki koszt.
		2010	Negatywna	Brak nowych danych; niepełne dane dot. bezpieczeństwa leku.
CADTH	Kanada	2007	Pozytywna	W drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu anty-TNF.
		2010	Pozytywna	Wśród pacjentów z umiarkowanych i silnym RZS, stosowany na równi z anty-TNF.
CVZ	Holandia	2011	Pozytywna	Lek może być stosowany zamiennie z anty-TNF.
HAS	Francja	2007	Pozytywna	-
NICE	Wielka Brytania	2013	Pozytywna	Opcja terapeutyczna w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie dwoma lekami z grupy leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD), w tym metotreksatem
SMC	Szkocja	2013	Pozytywna	Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany w terapii dorosłych chorych z umiarkowanym albo ciężkim, aktywnym RZS, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie co najmniej jednym lekiem z grupy DMARD, w tym metotreksatem albo inhibitorem TNF- α
AHRQ	USA	2012	Pozytywna	-

Inne leki biologiczne oceniane przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych stosowane w leczeniu reumatoidalnego leczenia stawów to:

Tabela 4. Rekomendacje i oceny AOTM dotyczące innych leków biologicznych.

Substancja	Rok	Rekomendacja	Komentarz
Etanercept	2008	Pozytywna	W I linii leczenia.
Infliksymab			
Adalimumab			
Tocilizumab	2010	Pozytywna	-
Certolizumab pegol	2012	Pozytywna	Włączenie do istniejącego program lekowego.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie rekomendacji agencji zrzeszonych w INAHTA dla wszystkich leków biologicznych stosowanych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów uwzględnionych w niniejszej analizie, odnalezionych na stronach internetowych tych agencji.

Tabela 5. Zestawienie rekomendacji poszczególnych agencji HTA dla wszystkich leków biologicznych.

Agencja HTA	Inflixymab	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Rytuksymab	Certolizumab pegol	Tocilizumab	Abatacept
AHRQ – <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> (USA) ²⁸	+	+	+	n.o.	+	n.o.	+	+
SMC – <i>Scottish Medicines Consortium</i> (Szkocja) ²⁹	n.o.	+	+	-	+	+	+	+
HAS – <i>Haute Autorité de Santé</i> (Francja) ³⁰	+	+	+	+	n.o.	+	+	+
CVZ – <i>College voor Zorgverzekeringen</i> (Holandia) ³¹	n.o.	+	n.o.	+	+	+	+	+
CADTH – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Kanada) ³²	+	+	+	+	+	-	+	+
MAS – <i>Medical Advisory Secretariat</i> (Kanada) ³³	n.o.	n.o.	n.o.	-	+	n.o.	n.o.	-
IECS – <i>Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy</i> (Argentyna) ³⁴	+	+	+	n.o.	brak dostępu do pełnego tekstu	n.o.	brak dostępu do pełnego tekstu	n.o.
ETESA – <i>Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile</i> (Chile) ³⁵	+	+	+	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.

n.o. nie odnaleziono;
 + rekomendacja pozytywna;
 - rekomendacja negatywna.

1.1.2 Interwencja

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	abatacept
Opatentowane nazwy handlowe	Orencia
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki selektywnie hamujące układ odpornościowy L04AA24
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Wielka Brytania
Data dopuszczenia do obrotu w UE	21 maja 2007 r.

Mechanizm działania*

Abatacept wybiórczo moduluje kluczowy sygnał kostymulujący, konieczny dla pełnej aktywacji limfocytów T, wykazujących ekspresję CD28. Do pełnej aktywacji limfocytów T niezbędne są dwa sygnały płynące z komórek prezentujących antygen: rozpoznanie specyficznego antygeny przez receptor komórki T (sygnał 1) oraz drugiego sygnału kostymulującego. Główna droga kostymulacji obejmuje połączenie cząsteczek CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen z receptorem CD28 na limfocytach T (sygnał 2). Abatacept wybiórczo hamuje tę drogę kostymulacji, poprzez specyficzne wiązanie z CD80 i CD86. Wyniki badań wskazują, że abatacept wpływa silniej na odpowiedź limfocytów T, niestykających się dotąd z żadnym bodźcem, niż na odpowiedź limfocytów T pamięci.

Badania *in vitro* wykonane na modelach zwierzęcych wykazały, że abatacept moduluje zależną od limfocytów T odpowiedź humoralną i zapalną. *In vitro*, abatacept osłabia aktywację ludzkich limfocytów T, określaną jako zmniejszenie szybkości proliferacji i wytwarzania cytokiny.

Abatacept zmniejsza antygenowo-swoistą produkcję TNF α , interferonu- γ i interleukiny-2 przez limfocyty T.

* Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie EMA.

Wskazania rejestracyjne leku

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Orencia, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie, z zastosowaniem co najmniej jednego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatu (MTX) lub inhibitora czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF).

W trakcie leczenia abataceptem w skojarzeniu z metotreksatem wykazano zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów oraz poprawę sprawności fizycznej.

Dawkowanie i sposób podawania

Reumatoidalne zapalenie stawów - dorośli

Podanie dożylnie

Należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 30 minut, w dawce określonej w tabeli poniżej. Po podaniu dawki początkowej, produkt Orencia należy podać po 2 i 4 tygodniach od pierwszego wlewu, a następnie co 4 tygodnie.

Masa ciała pacjenta	Dawka	Liczba fiolek
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg do ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs – disease-modifying anti-rheumatics drugs), kortykosteroidami, salicylanami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub lekami przeciwbólowymi, nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Podanie podskórne

Każda ampułkostrzykawka zawiera 125 mg abataceptu w jednym ml.

Leczenie należy rozpocząć od dawki początkowej stosując infuzję dożylną. Po podaniu dawki początkowej, pierwszą dawkę produktu ORENCIA 125 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego należy podać w ciągu doby, a następnie kontynuować leczenie z zastosowaniem dawki 125 mg we wstrzyknięciu podskórnym raz na tydzień.

U pacjentów, u których nie można podać leku dożylnie, leczenie produktem ORENCIA w podaniu podskórnym raz na tydzień, można rozpocząć bez dożylniej dawki początkowej.

Pacjenci przechodzący z dożylniej terapii produktem ORENCIA na podanie podskórne powinni otrzymać pierwszą dawkę podskórną zamiast kolejnej zaplanowanej dawki dożylniej.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs - disease-modifying anti-rheumatic drugs), kortykosteroidami, salicylanami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub lekami przeciwbólowymi, nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Sposób podawania

Podanie dożylne

Cały, dokładnie rozcieńczony roztwór produktu Orencia powinien być podawany przez 30 minut, koniecznie z zastosowaniem zestawu do infuzji oraz jałowego, niepirogenego filtra wiążącego niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 0,2 do 1,2 μm).

Podanie podskórne

Produkt ORENCIA jest przeznaczony do stosowania zgodnie z instrukcją fachowego personelu medycznego. Po właściwym przeszkoleniu zastosowania wstrzyknięcia podskórnego, pacjent może samodzielnie wykonać wstrzyknięcie produktu ORENCIA, jeśli lekarz lub fachowy personel medyczny podejmie taką decyzję.

Całą zawartość (1 ml) ampułkostrzykawkki należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Miejsca wstrzyknięcia należy zmieniać, nie należy nigdy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, gdzie skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciężkie i niekontrolowane zakażenia, takie jak posocznica oraz zakażenia oportunistyczne.

1.1.3 Komparatory

1.1.3.1 Programy lekowe

W Polsce leczenie pacjentów z ciężką aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów za pomocą leków biologicznych jest realizowane w ramach dwóch programów lekowych.³⁶

Istniejące dotychczas Programy Terapeutyczne zostały zastąpione Programami Lekowymi, zlikwidowano terapię inicjującą i ustanowiono limit refundacyjny w danej grupie lekowej. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. w ramach programów finansowane jest leczenie: adalimumabem, etanerceptem infliksymabem oraz rytuksymabem (leczenie kolejnego rzutu), a także tocilizumabem i certolizumabem.³⁷

W istniejącym już wcześniej programie lekowym (załącznik B.33) zapisy określające dostęp do poszczególnych terapii pozostały bez zmian, tzn. wymienia się:

- pierwszą linię leczenia (inhibitory TNF alfa),
- drugą linię leczenia (inhibitory TNF alfa i rytuksymab),
- trzecią linię leczenia (rytuksymab)

oraz dodatkowo podaje się, że u jednego pacjenta nie można zastosować kolejno więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa. Nie dodano w nim nowego zapisu określającego wzajemne powiązanie z nowym programem lekowym zawierającym certolizumab pegol i tocilizumab.³⁷

W nowym programie lekowym (załącznik B.45) dostępność terapii tocilizumabem oraz certolizumabem została określona podobnie, choć jest jedna różnica. Oba leki mogą być zastosowane w pierwszej linii leczenia biologicznego po nieskuteczności leków modyfikujących, w tym MTX.³⁷

Kluczowa różnica w zapisie dot. dostępności obu nowych leków biologicznych odnosi się do określenia linii leczenia. W przypadku certolizumabu pegol zapisano, że lek „jest stosowany w pierwszej albo drugiej linii leczenia”, natomiast w przypadku tocilizumabu, że „jest stosowany w pierwszej albo kolejnych liniach leczenia”³⁷

Oznacza to, że certolizumab może być stosowany jako lek pierwszego rzutu lub drugiego rzutu po nieskuteczności pierwszego inhibitora TNF alfa lub tocilizumabu. Dostępność tocilizumabu jest szersza, bo obejmuje wszystkie linie leczenia, tzn. w obecnej sytuacji od pierwszej do czwartej, czyli włącznie z chorymi po nieskuteczności rytuksymabu w trzeciej linii.³⁷

Pozostałe kryteria kwalifikacji są takie same jak w obecnym programie.

Podsumowując oba programy, kolejne linie leczenia (pod warunkiem, że jedna osoba może w ciągu życia brać udział w obu programach lekowych) wyglądają następująco:

- pierwsza linia – adalimumab, certolizumab, etanercept, infliksymab, tocilizumab;
- druga linia – adalimumab, certolizumab, etanercept, infliksymab, tocilizumab, rytuksymab;
- trzecia linia – tocilizumab, rytuksymab;
- czwarta linia – tocilizumab.

Co do genezy takiego rozwiązania:

- podmioty odpowiedzialne wnioskowały finansowanie leków (tocilizumabu i certolizumabu) w oddzielnych programach lekowych (każdy lek = oddzielny program lekowy);
- Rada Przejrzystości rekomendowała włączenie tocilizumabu i certolizumabu do istniejącego programu leczenia RZS (tego obejmującego inhibitory TNF i rytuksymab);
- Ministerstwo Zdrowia nie przychyliło się ani do jednego, ani do drugiego tworząc odrębny program, ale wspólny dla dwóch substancji.

Można odnieść wrażenie, że nie ma racjonalnego uzasadnienia, dlaczego podział na programy jest taki, a nie inny. Nie wynika on ani z kryteriów kwalifikacji, ani z charakteru substancji czynnych, ani z populacji docelowej, ani z linii leczenia (zarówno w jednym, jak i w drugim programie po niepowodzeniu LMPCh, w tym MTX).

1.1.3.2 Zestawienie obecnych programów lekowych

Program lekowy	B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	B.45. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym
Substancje w programie	infliksymab, etanercept, adalimumab, rytuksymab	tocilizumab, certolizumab
Kwalifikacja do programu	b.d. dot. wieku	18 lat i powyżej
	niepowodzenie terapii co najmniej 2 tradycyjnymi LMPCh przez co najmniej 6 m-cy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami MTX (ewentualnie w postaci s.c.) przez okres przynajmniej 3 miesięcy (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia) stopień aktywności schorzenia określony jako DAS 28 większy niż 5,1, którego wartość była określona dwukrotnie w odstępie 1 miesiąca (w trakcie 2 badań lekarskich); nie dotyczy kwalifikacji do leczenia RZS lekiem drugiej linii, w przypadku niepowodzenia leczenia pierwszoliniowym lekiem biologicznym lub jego nietolerancji pacjentów z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, u których aktywność choroby wyrażona współczynnikiem DAS jest wyższa niż 3,7 pacjentów z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS:	
	<ul style="list-style-type: none"> z zapaleniem błony naczyniowej oka, z postacią uogólnioną (Zespół Stilla), z RZS powikłanym krioglobulinemią, z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy mimo leczenia metotreksatem, w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. 	pacjentów z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS28 i DAS: <ul style="list-style-type: none"> z zapaleniem błony naczyniowej oka, z postacią uogólnioną (Zespół Stilla), z RZS powikłanym krioglobulinemią, w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.
W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynującego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, leczenie biologiczne może być rozpoczęte jeszcze przed zakończeniem obowiązkowego dla pozostałych postaci RZS okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD.		
W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu, infliksimabu i adalimumabu , a w przypadku rytuksymabu do 12 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.		W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 3 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki tocilizumabu , a w przypadku certolizumabu do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.
Zasady kwalifikacji	Leczeniem pierwszoliniowym w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest inhibitor TNF alfa . Leczeniem drugoliniowym w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest inhibitor TNF alfa lub rytuksymab . Rytuksymab jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów. Leczeniem trzecioliniowym w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest rytuksymab . W ramach programu dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa u jednego pacjenta. Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach	Tocilizumab , w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest stosowany w pierwszej albo kolejnych liniach leczenia dorosłych pacjentów, z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia w ramach innych programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF) , pod warunkiem, że tocilizumab nie został zastosowany we wcześniejszej linii leczenia. W przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana tocilizumab może być podawany w

	<p>farmakoterapii niestandardowej.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej cząsteczkami leków – inhibitorów TNF alfa (adalimumabem, etanerceptem lub infliksimabem) nieujętych wcześniej w opisach programów lub rytuksymabem, zgodnie ze wskazaniami wymienionymi w programie.</p> <p>Pacjent jest kwalifikowany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję. W przypadku gdy uprzednio zastosowane leczenie było zbyt krótkie, aby spowodowało niski poziom aktywności choroby lub remisję, w przypadku wystąpienia przerwy zmuszającej do zastosowania terapii od początku, należy ją kontynuować z użyciem leku wskazanego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Warunkiem kwalifikacji do programu jest wykazanie w dokumentacji medycznej adekwatnej odpowiedzi na leczenie, rozumianej jako zmniejszenie DAS28 lub DAS o wartość większą niż 1,2, po pierwszych 3 miesiącach terapii inhibitorem TNF alfa lub 6 miesiącach w przypadku zastosowania rytuksymabu oraz stwierdzana w trakcie każdego następnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie.</p>	<p>monoterapii.</p> <p>Certolizumab pegol, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest stosowany w pierwszej albo drugiej linii leczenia dorosłych pacjentów, z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia w ramach innych programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym inhibitorem czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF), pod warunkiem, że certolizumab pegol nie został zastosowany we wcześniejszej linii leczenia.</p> <p>W przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana certolizumab pegol może być podawany w monoterapii.</p> <p>W trakcie całej terapii pacjenta lekami biologicznymi ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa u tego pacjenta.</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>Adalimumab należy podawać w dawce 40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie.</p> <p>Etanercept należy podać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli – w dawce 50 mg podskórnym co tydzień; • dzieci – w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podskórnym 2 razy w tygodniu; po decyzji lekarza prowadzącego możliwe jest podawanie całej dawki tygodniowej raz w tygodniu, pod warunkiem utrzymywania się dotychczasowej skuteczności. <p>Infliksymab należy podać w dawce 3 mg/kg masy ciała w infuzji dożylnym w dniach 0, 14 i 42, a następnie w każdym kolejnym 56. dniu (co 8 tygodni).</p> <p>Rytuksymab należy podać w formie dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg w dniach 0 i 14. Kolejny cykl leczenia nie wcześniej niż po ocenie efektywności leczenia po 180 dniach terapii.</p>	<p>Tocilizumab podaje się raz na 4 tygodnie (+/-3 dni) we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę w dawce 8 mg/kg masy ciała. Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg maksymalna dawka wynosi 800 mg na infuzję.</p> <p>W przypadku wystąpienia nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach monitorowania leczenia należy odpowiednio dostosować dawkę tocilizumabu zgodnie z zaleceniami opisanymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Leczenie tocilizumabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, tocilizumab może być podany jako monoterapia.</p> <p>Wszyscy chorzy leczeni tocilizumabem powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.</p> <p>Certolizumab pegol podaje się w dawce 400 mg podskórnym w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie w dawce 200 mg podskórnym co dwa tygodnie.</p> <p>Leczenie certolizumabem pegol wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Certolizumab pegol może być stosowany w monoterapii kiedy niemożliwe jest stosowanie metotreksatu w przypadkach określonych w opisie programu.</p> <p>Wszyscy chorzy leczeni certolizumabem pegol powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.</p> <p>Metotreksat (w formie doustnej lub podskórnej) należy podawać w dawce 25 mg/tydzień, jeżeli taka dawka jest tolerowana.</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii</p>	<p>-</p>	<p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej lub Jednorodnych Grup Pacjentów, certolizumabem lub tocilizumabem, nieujętymi wcześniej w opisach programów, zakwalifikowanych zgodnie ze wskazaniami wymienionymi w</p>

<p>niestandardowej lub Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP)</p>		<p>programie. Pacjent jest kwalifikowany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję. W przypadku gdy uprzednio zastosowane leczenie było zbyt krótkie, aby spowodowało niski poziom aktywności choroby lub remisję, w przypadku wystąpienia przerwy zmuszającej do zastosowania terapii od początku, należy ją kontynuować z użyciem leku wskazanego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Warunkiem kwalifikacji do programu jest wykazanie w dokumentacji medycznej spełnienia przez chorego w momencie wdrożenia leczenia kryteriów kwalifikacji obowiązujących w obecnym programie i adekwatnej odpowiedzi na leczenie, rozumianej jako zmniejszenie DAS28 lub DAS o wartość większą niż 1,2, po pierwszych 3 miesiącach terapii certolizumabem lub tocilizumabem, oraz stwierdzana w trakcie każdego następnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie.</p>
<p>Ponowne włączenie do programu</p>	<p>Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (u chorych na RZS wzrost wartości DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2 w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, z tym że wartość DAS28 nie może być mniejsza niż 3,2, a DAS – niż 2,4), jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.</p>	
<p>Zmiana terapii</p>	<p>Pacjent będący w trakcie terapii i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną. Terapia jest prowadzona w najniższej dawce, zarejestrowanej jako skuteczna. Każdorazowo zmiana terapii na terapię innym lekiem wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Zamiana terapii pierwszoliniowej na terapię inną cząsteczką leku biologicznego (stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapia) wymienioną w programach lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak skuteczności stosowania terapii pierwszoliniowej po 3 miesiącach jej stosowania; • wystąpienie nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze; • wystąpienie nadwrażliwości na cząsteczkę metotreksatu lub wystąpienie działań niepożądanych związanych z podaniem metotreksatu i w związku z tym brak możliwości zastosowania aktywnej cząsteczki leku biologicznego, jeżeli ta musi być stosowana wraz z metotreksatem; • wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku biologicznego; • stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem lekarskim pacjenta (wykonanym w związku z realizacją programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub o przebiegu agresywnym) przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego lub metotreksatu. 	
<p>Kryteria wyłączenia z programu i przeciwwskazania do kwalifikacji i ponownego włączenia do programu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie ciąży, okres karmienia; • nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; • niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA); • przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 miesięcy; • przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia gruźlicze; • udokumentowana infekcja HIV; • nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia; • stwierdzone choroby demielinizacyjne; 	

	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej; stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat; obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby. 				
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danym rzucie terapii biologicznej</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="510 612 1281 1141"> <p>uzyskanie przez pacjenta niskiej aktywności choroby, stwierdzonej w trakcie badania monitorującego, utrzymującej się przez okres przekraczający 6 miesięcy; miernikiem uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS28 mniejszy niż 3,2, w przypadku konieczności zastosowania użytego w programie wskaźnika DAS, miernikiem niskiej aktywności choroby jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS mniejszy lub równy 2,4; po tym okresie zaprzestaje się podawania pacjentowi leku biologicznego oraz wykonuje się badania zgodne z opisem programu, celem potwierdzenia wystąpienia niskiej aktywności choroby; w powyższej sytuacji, u pacjenta z niskim poziomem aktywności choroby lub w remisji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby; częsteczką preferowaną jest metotreksat, brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po pierwszych 3 miesiącach terapii pierwszoliniowej lub innym lekiem – inhibitorem TNF alfa braku zmniejszenia DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2), brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzone po pierwszych 3 miesiącach terapii lekiem – inhibitorem TNF alfa, licząc od momentu zastosowania pierwszej dawki po ponownym włączeniu pacjenta do leczenia po zakończeniu okresu remisji (stwierdzenie braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2), w przypadku uprzedniego dokonania zmiany terapii pierwszoliniowej z powodu nieskuteczności po 3 miesiącach na inny lek – inhibitor TNF alfa – brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po kolejnych 3 miesiącach terapii braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2), utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzona w trakcie każdego kolejnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie), rozumiana jako brak zmniejszenia DAS28 lub DAS o wartość równą lub większą niż 1,2, w stosunku do wartości stwierdzonej podczas przeprowadzonej wcześniejszej kontroli,</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> reakcja alergiczna na lek, zakażenie o ciężkim przebiegu, objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, stwierdzenie choroby nowotworowej. </td> <td data-bbox="1288 612 2063 1141"> <ul style="list-style-type: none"> czynniki ciężkie zakażenia Leczenie tocilizumabem jest przeciwwskazane u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT większą jak pięć razy powyżej normy lub jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza od $0,5 \times 10^9 / l$ lub liczba płytek krwi mniejsza od $50 \times 10^3 / \mu l$. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tocilizumabem u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT przekraczającą trzy razy normę (potwierdzone w kolejnych oznaczeniach) lub jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest niższa od $2 \times 10^9 / l$ lub liczba płytek niższa od $100 \times 10^3 / \mu l$. W takich przypadkach potrzebna jest zgoda Zespołu Koordynującego z ustalonym indywidualnie dla każdego pacjenta schematem badań monitorujących. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 1145 1281 1337"> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku zastosowania rytuksymabu – brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po 6 miesiącach od podania leku braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2), </td> <td data-bbox="1288 1145 2063 1337"> <ul style="list-style-type: none"> utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzona w trakcie każdego kolejnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie), rozumiana jako brak zmniejszenia DAS28 lub DAS o wartość równą lub większą niż 1,2, w stosunku do wartości stwierdzonej podczas przeprowadzonej wcześniejszej kontroli, wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: </td> </tr> </table>	<p>uzyskanie przez pacjenta niskiej aktywności choroby, stwierdzonej w trakcie badania monitorującego, utrzymującej się przez okres przekraczający 6 miesięcy; miernikiem uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS28 mniejszy niż 3,2, w przypadku konieczności zastosowania użytego w programie wskaźnika DAS, miernikiem niskiej aktywności choroby jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS mniejszy lub równy 2,4; po tym okresie zaprzestaje się podawania pacjentowi leku biologicznego oraz wykonuje się badania zgodne z opisem programu, celem potwierdzenia wystąpienia niskiej aktywności choroby; w powyższej sytuacji, u pacjenta z niskim poziomem aktywności choroby lub w remisji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby; częsteczką preferowaną jest metotreksat, brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po pierwszych 3 miesiącach terapii pierwszoliniowej lub innym lekiem – inhibitorem TNF alfa braku zmniejszenia DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2), brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzone po pierwszych 3 miesiącach terapii lekiem – inhibitorem TNF alfa, licząc od momentu zastosowania pierwszej dawki po ponownym włączeniu pacjenta do leczenia po zakończeniu okresu remisji (stwierdzenie braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2), w przypadku uprzedniego dokonania zmiany terapii pierwszoliniowej z powodu nieskuteczności po 3 miesiącach na inny lek – inhibitor TNF alfa – brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po kolejnych 3 miesiącach terapii braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2), utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzona w trakcie każdego kolejnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie), rozumiana jako brak zmniejszenia DAS28 lub DAS o wartość równą lub większą niż 1,2, w stosunku do wartości stwierdzonej podczas przeprowadzonej wcześniejszej kontroli,</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> reakcja alergiczna na lek, zakażenie o ciężkim przebiegu, objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, stwierdzenie choroby nowotworowej. 	<ul style="list-style-type: none"> czynniki ciężkie zakażenia Leczenie tocilizumabem jest przeciwwskazane u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT większą jak pięć razy powyżej normy lub jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza od $0,5 \times 10^9 / l$ lub liczba płytek krwi mniejsza od $50 \times 10^3 / \mu l$. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tocilizumabem u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT przekraczającą trzy razy normę (potwierdzone w kolejnych oznaczeniach) lub jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest niższa od $2 \times 10^9 / l$ lub liczba płytek niższa od $100 \times 10^3 / \mu l$. W takich przypadkach potrzebna jest zgoda Zespołu Koordynującego z ustalonym indywidualnie dla każdego pacjenta schematem badań monitorujących. 	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku zastosowania rytuksymabu – brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po 6 miesiącach od podania leku braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2), 	<ul style="list-style-type: none"> utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzona w trakcie każdego kolejnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie), rozumiana jako brak zmniejszenia DAS28 lub DAS o wartość równą lub większą niż 1,2, w stosunku do wartości stwierdzonej podczas przeprowadzonej wcześniejszej kontroli, wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
<p>uzyskanie przez pacjenta niskiej aktywności choroby, stwierdzonej w trakcie badania monitorującego, utrzymującej się przez okres przekraczający 6 miesięcy; miernikiem uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS28 mniejszy niż 3,2, w przypadku konieczności zastosowania użytego w programie wskaźnika DAS, miernikiem niskiej aktywności choroby jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS mniejszy lub równy 2,4; po tym okresie zaprzestaje się podawania pacjentowi leku biologicznego oraz wykonuje się badania zgodne z opisem programu, celem potwierdzenia wystąpienia niskiej aktywności choroby; w powyższej sytuacji, u pacjenta z niskim poziomem aktywności choroby lub w remisji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby; częsteczką preferowaną jest metotreksat, brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po pierwszych 3 miesiącach terapii pierwszoliniowej lub innym lekiem – inhibitorem TNF alfa braku zmniejszenia DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2), brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzone po pierwszych 3 miesiącach terapii lekiem – inhibitorem TNF alfa, licząc od momentu zastosowania pierwszej dawki po ponownym włączeniu pacjenta do leczenia po zakończeniu okresu remisji (stwierdzenie braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2), w przypadku uprzedniego dokonania zmiany terapii pierwszoliniowej z powodu nieskuteczności po 3 miesiącach na inny lek – inhibitor TNF alfa – brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po kolejnych 3 miesiącach terapii braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2), utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzona w trakcie każdego kolejnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie), rozumiana jako brak zmniejszenia DAS28 lub DAS o wartość równą lub większą niż 1,2, w stosunku do wartości stwierdzonej podczas przeprowadzonej wcześniejszej kontroli,</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> reakcja alergiczna na lek, zakażenie o ciężkim przebiegu, objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, stwierdzenie choroby nowotworowej. 	<ul style="list-style-type: none"> czynniki ciężkie zakażenia Leczenie tocilizumabem jest przeciwwskazane u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT większą jak pięć razy powyżej normy lub jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza od $0,5 \times 10^9 / l$ lub liczba płytek krwi mniejsza od $50 \times 10^3 / \mu l$. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tocilizumabem u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT przekraczającą trzy razy normę (potwierdzone w kolejnych oznaczeniach) lub jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest niższa od $2 \times 10^9 / l$ lub liczba płytek niższa od $100 \times 10^3 / \mu l$. W takich przypadkach potrzebna jest zgoda Zespołu Koordynującego z ustalonym indywidualnie dla każdego pacjenta schematem badań monitorujących. 				
<ul style="list-style-type: none"> w przypadku zastosowania rytuksymabu – brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po 6 miesiącach od podania leku braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2), 	<ul style="list-style-type: none"> utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzona w trakcie każdego kolejnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie), rozumiana jako brak zmniejszenia DAS28 lub DAS o wartość równą lub większą niż 1,2, w stosunku do wartości stwierdzonej podczas przeprowadzonej wcześniejszej kontroli, wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: 				

		<ul style="list-style-type: none">○ reakcja alergiczna na lek,○ zakażenie o ciężkim przebiegu,○ objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,○ pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,○ stwierdzenie choroby nowotworowej. <ul style="list-style-type: none">• leczenie tocilizumabem należy przerwać w przypadku utrzymania się w kolejnych oznaczeniach co 4 tygodnie aktywności AlAT lub AspAT większej niż trzy razy powyżej górnej granicy normy lub po jednorazowym stwierdzeniu aktywności większej niż pięć razy powyżej górnej granicy normy,• leczenie tocilizumabem należy przerwać w przypadku obniżenia bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $0,5 \times 10^9$ /litr lub liczba płytek krwi mniejsza niż $50 \times 10^3/\mu\text{l}$.
<p>Po stwierdzeniu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia pacjenta w remisję, po 30 dniach od jej stwierdzenia należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none">• morfologię krwi;• OB;• oznaczenie białka C-reaktywnego;• obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS.		

1.1.3.3 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1*, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

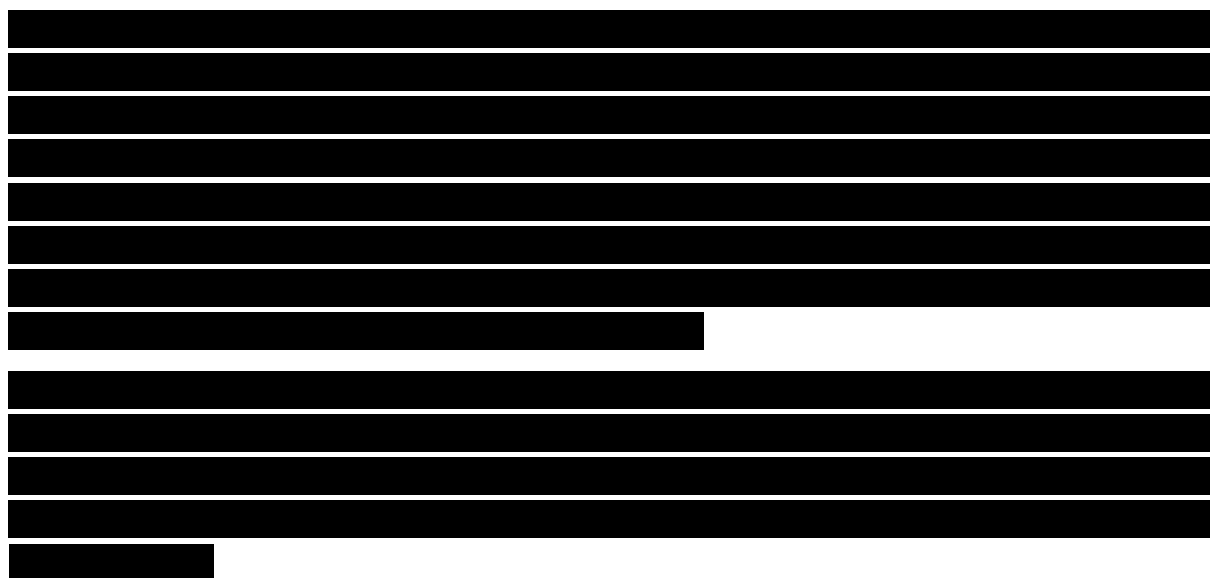


Tabela 6. Podsumowanie możliwości zastosowania terapii biologicznych w leczeniu RZS.

Wytyczne	I linia	II linia i następne
Programy lekowe	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab • etanercept • adalimumab • certolizumab • tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab • etanercept • adalimumab • rytuksymab • certolizumab • tocilizumab
Polskie Rekomendacje 2008	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab • etanercept • adalimumab • i inne*** 	<ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab • abatacept
ACR 2008	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab • etanercept • adalimumab • rytuksymab • abatacept 	
EULAR 2010	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab • etanercept • adalimumab • certolizumab • golimumab 	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab • etanercept • adalimumab • certolizumab • golimumab • abatacept • rytuksymab • tocilizumab
NICE (na podstawie oceny technologii)	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab • etanercept • adalimumab • certolizumab • golimumab 	<ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab • infliksymab* • adalimumab* • etanercept* • abatacept* • tocilizumab**

* pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania rytuksymabu oraz pacjenci, u których wycofano stosowanie rytuksymabu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;

** pacjenci, u których leczenie rytuksymabem okazało się nieskuteczne; pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania rytuksymabu oraz pacjenci, u których wycofano stosowanie rytuksymabu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;

*** nie zdefiniowano.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie danych dotyczących dawkowania leków biologicznych w programach lekowych realizowanych w Polsce oraz w charakterystykach produktów leczniczych dla poszczególnych substancji. Tabela wskazuje także na zalecany sposób podawania leku – w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Tabela 7. Podawanie leków biologicznych.

Lek	Program lekowy	Charakterystyka produktu leczniczego
Abatacept	niewzględniony	Produkt ORENCIA, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu czynnego RZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie, z zastosowaniem co najmniej jednego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatu lub inhibitora czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF).
Adalimumab	40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie w skojarzeniu z MTX. W przypadku niemożności podania metotreksatu, może być podany jako monoterapia .	Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w: <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczeniu czynnego RZS o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca. ▪ leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego RZS u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem. Produkt Humira można stosować w monoterapii , jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Zalecana dawka produktu Humira dla dorosłych chorych na RZS wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu. 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.
Etanercept	50 mg podskórnym co tydzień w skojarzeniu z MTX. W przypadku niemożności podania metotreksatu, może być podany jako monoterapia .	Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu RZS u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające. Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego RZS u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem. Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność
Infliksymab	3 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej w dniach 0, 14 i 42, a następnie w każdym kolejnym 56 dniu (co 8 tygodni) w skojarzeniu z MTX.	Produkt leczniczy Remicade w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u: <ul style="list-style-type: none"> - dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg, w tym metotreksatem. - dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). 3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Leczenie produktem leczniczym Remicade wymaga równoczesnego podawania metotreksatu.
Rytuksymab	W formie infuzji dożylnych po 1000 mg w dniach 0 i 14 w skojarzeniu z MTX. Kolejny cykl leczenia nie wcześniej niż po ocenie	Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego

	<p>efektywności leczenia po 180 dniach terapii.</p>	<p>lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).</p> <p>Stosowanie produktu MabThera nie jest zalecane u pacjentów nieleczonych uprzednio metotreksatem, ze względu na brak korzystnego stosunku ryzyka i korzyści takiego postępowania. Cykl leczenia produktem MabThera składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. Po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1000 mg. Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu. Wówczas kolejny cykl leczenia powinien być podany, jeżeli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie należy opóźnić kolejny cykl leczenia do powrotu aktywności choroby. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągnięta w ciągu 16 – 24 tygodni pierwszego cyklu leczenia.</p> <p>Kontynuacja leczenia powinna być starannie rozważona u pacjentów, którzy nie wykazują korzyści z leczenia w ciągu tego czasu.</p>
Certolizumab	<p>Certolizumab pegol, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest stosowany w pierwszej albo drugiej linii leczenia dorosłych pacjentów, z czynnym RZS o przebiegu agresywnym.</p> <p>400 mg podskórnym w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie w dawce 200 mg podskórnym co dwa tygodnie. Leczenie certolizumabem pegol wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. W przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana certolizumab pegol może być podawany w monoterapii.</p>	<p>Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego RZS (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na metotreksat, jest niewystarczająca.</p> <p>Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.</p> <p>Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów z RZS wynosi 400 mg (2 wstrzyknięcia po 200 mg na dobę) przyjmowane w tygodniu 0, 2 i 4. Następnie stosuje się dawkę podtrzymującą 200 mg co 2 tygodnie. W trakcie leczenia produktem Cimzia, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.</p>
Tocilizumab	<p>Tocilizumab, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest stosowany w pierwszej albo kolejnych liniach leczenia dorosłych pacjentów, z czynnym RZS.</p> <p>Raz na 4 tygodnie (+/-3 dni) we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę w dawce 8 mg/kg masy ciała. Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg maksymalna dawka wynosi 800 mg na infuzję.</p> <p>Leczenie tocilizumabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. W przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest</p>	<p>W skojarzeniu z MTX lub w monoterapii u pacjentów z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF).</p> <p>Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie.</p> <p>Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję</p>

	wskazana tocilizumab może być podawany w monoterapii .	
Golimumab	nieuwzględniony	<p>Produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dorosłych pacjentów z czynnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby w tym MTX. - dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym RZS, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX. <p>Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Produkt Simponi należy podawać równocześnie z metotreksatem.</p>

1.1.3.4 Charakterystyki poszczególnych komparatorów

Poniżej przedstawiono skrócone charakterystyki poszczególnych substancji czynnych stanowiących potencjalne komparatory dla abataceptu.

[Redacted]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	[Redacted]
Opatentowane nazwy handlowe	[Redacted]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	[Redacted]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	[Redacted]
Data dopuszczenia do obrotu w UE	[Redacted]

Mechanizm działania*

[Redacted]

* Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie EMA.

[Redacted text block]

Wskazania rejestracyjne leku

Reumatoidalne zapalenie stawów

[Redacted text block]

Dawkowanie i sposób podawania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dorośli

Reumatoidalne zapalenie stawów

[Redacted text block]

Przeciwwskazania

[Redacted text block]

[REDACTED]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	[REDACTED]
Opatentowane nazwy handlowe	[REDACTED]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	[REDACTED]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	[REDACTED]
Data dopuszczenia do obrotu w UE	[REDACTED]

Mechanizm działania*

[REDACTED]

Wskazania rejestracyjne leku

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

[REDACTED]

* Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie EMA.

[Redacted text]

Dawkowanie i sposób podawania

[Redacted text]

[Redacted text]

Sposób podawania

[Redacted text]

Przeciwwskazania

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	[Redacted]
Opatentowane nazwy handlowe	[Redacted]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	[Redacted]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	[Redacted]
Data dopuszczenia do obrotu w UE	[Redacted]

Mechanizm działania*

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wskazania rejestracyjne leku

Reumatoidalne zapalenie stawów

* Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie EMA.

[Redacted text block]

Dawkowanie i sposób podawania

[Redacted text block]

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

[Redacted text block]

Specjalne grupy pacjentów

[Redacted text block]

Sposób podawania

[REDACTED]

Przeciwwskazania

[REDACTED]

[REDACTED]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	[REDACTED]
Opatentowane nazwy handlowe	[REDACTED]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	[REDACTED]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	[REDACTED]
Data dopuszczenia do obrotu w UE	[REDACTED]

Mechanizm działania*

* Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie EMA.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wskazania rejestracyjne leku

Reumatoidalne zapalenie stawów

[Redacted text block]

[REDACTED]

Dawkowanie i sposób podawania

Reumatoidalne zapalenie stawów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Sposób podawania leku

[REDACTED]

Przeciwwskazania

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	[Redacted]
Opatentowane nazwy handlowe	[Redacted]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	[Redacted]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	[Redacted]
Data dopuszczenia do obrotu w UE	[Redacted]

Mechanizm działania*

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wskazania rejestracyjne leku

Reumatoidalne zapalenie stawów

* Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie EMA.

[Redacted text block]

Dawkowanie i sposób podawania

Reumatoidalne zapalenie stawów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pierwsza infuzja każdego cyklu leczenia

[Redacted text block]

Druga infuzja każdego cyklu leczenia

[Redacted text block]

Przeciwwskazania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	[Redacted]
Opatentowane nazwy handlowe	[Redacted]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	[Redacted]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	[Redacted]
Data dopuszczenia do obrotu w UE	[Redacted]

Mechanizm działania*

[Redacted text block]

* Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie EMA.

[Redacted text]

Wskazania rejestracyjne leku

[Redacted text]

Dawkowanie i sposób podawania

[Redacted text]

Sposób podawania

Dawkowanie

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeciwwskazania

[Redacted text block]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	[REDACTED]
Opatentowane nazwy handlowe	[REDACTED]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	[REDACTED]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	[REDACTED]
Data dopuszczenia do obrotu w UE	[REDACTED]

Mechanizm działania

[REDACTED]

Wskazania rejestracyjne leku

Reumatoidalne zapalenie stawów

[REDACTED]

Dawkowanie i sposób podawania

Reumatoidalne zapalenie stawów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Sposób podawania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeciwwskazania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.1.4 Oceniane punkty końcowe

Minimalny zestaw zmiennych opisujących aktywność RZS, który należy oceniać w badaniach klinicznych w celu ustalenia skuteczności nowej terapii wg OMERACT, zaakceptowany przez WHO (World Health Organization) i ILAR (International League of Associations for Rheumatology) obejmuje ocenę:

- bólu,
- ogólną ocenę pacjenta,
- fizycznej niepełnosprawności,
- bolesności stawów,
- obrzęku stawów,
- wskaźników biochemicznych ostrej fazy,
- ogólną ocenę klinicysty oraz
- badania RTG (w badaniach z co najmniej roczną obserwacją).³⁸

Oceny odpowiedzi na leczenie dokonuje się najczęściej w oparciu o kryteria odpowiedzi American College of Rheumatology (ACR20, ACR50, ACR70) lub europejskie kryteria EULAR. Według oceny OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) kryteria amerykańskie i europejskie kryteria odpowiedzi są równie użyteczne.³⁹

Według zaleceń Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, do oceny skuteczności leczenia służy wskaźnik DAS28, a celem jest minimalna aktywność choroby (DAS28 < 2,6). Za wynik zadowalający można uznać znaczące zmniejszenie jego wartości. W codziennej praktyce do uproszczonej oceny można zastosować określenie: aktywności choroby przez pacjenta i lekarza w skali VAS, prędkości opadania krwinek (OB) i/lub stężenia CRP. Rutynowego wykonywanie badania radiologicznego rąk i stóp częściej niż co 12 miesięcy nie jest celowe (nie dotyczy diagnostyki). Aktywność procesu chorobowego powinna być kontrolowana w odstępach miesięcznych do czasu uzyskania odpowiedzi klinicznej, następnie co 3–4 miesiące. Monitorowanie działań niepożądanych powinno być dokonywane w czasie każdej wizyty. Badania laboratoryjne należy wykonywać zgodnie z powszechnie przyjętymi standardami i charakterystyką produktów leczniczych.

Według zaleceń ACR/EULAR dotyczących monitorowania aktywności procesu w badaniach klinicznych, zaleca się ocenę odpowiedzi na leczenie opartą na kryteriach ACR (ACR20, ACR50, ACR70 lub hybrydową ACR) lub EULAR (odpowiedź dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi) oraz ocenę stopnia zaawansowania choroby w oparciu o takie miary, jak DAS lub DAS28, CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index).⁴⁰

W Polsce reumatolodzy w ocenie aktywności choroby wykorzystują skalę DAS28 (99%) oraz HAQ (81%). Pozostałe wskaźniki (SDAI, CDAI i DAS) są rzadko wykorzystywane (2–3%).⁴¹

Kryteria odpowiedzi ACR obejmują następujące kategorie:⁴²

- liczba bolesnych stawów,
- liczba obrzękniętych stawów,
- przynajmniej 3 spośród następujących wskaźników:
 - ocena aktywności choroby przez lekarza (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena aktywności choroby przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena dolegliwości bólowych przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena upośledzenia fizycznego przez chorego (za pomocą kwestionariusza HAQ),
 - wartość wskaźników zapalenia (OB i CRP).

Jeśli pacjent zaobserwuje przynajmniej 20% poprawę w liczbie bolesnych i opuchniętych stawów (kryterium 1 i 2), a także w przynajmniej 3 z 5 kryteriów, można mówić o poprawie wg kryteriów ACR20. W sposób analogiczny definiuje się odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 i ACR70. Odpowiedź ACR20 jest powszechnie uważana za minimalną klinicznie istotną odpowiedź.⁴³ ACR50 z kolei uważana jest za wskaźnik odpowiedzi istotnej klinicznie oraz istotnej z punktu widzenia pacjenta. ACR70 uważana jest za redukcję choroby zbliżoną do remisji.⁴⁴

Do oceny skuteczności leczenia używa się również wskaźnika DAS (Disease Activity Score) opracowanego przez van der Heijde.⁴⁵ Wskaźnik DAS jest używany zarówno w formie pełnej, kiedy ocenie poddaje się 44 stawy, jak i w formie uproszczonej, kiedy ocenia się tylko 28 stawów. DAS oblicza się korzystając z następującego wzoru:

$$DAS = 0,54 (\sqrt{RAI}) + 0,065 (SJC) + 0,33 (Ln ESR) + 0,0072 (GH)$$

gdzie: RAI – Ritchie Articular Index, SJC – liczba stawów opuchniętych, ESR – prędkość opadania krwinek (OB), GH – ogólny stan zdrowia mierzony na skali VAS.

DAS28 oblicza się korzystając z następującego wzoru:⁴⁶

$$DAS28 = 0,56 (\sqrt{T28}) + 0,28 (\sqrt{SW28}) + 0,70 (Ln ESR) + 0,014GH$$

gdzie: T28 – oznacza liczbę bolesnych stawów z 28 możliwych, SW28 – liczbę opuchniętych stawów z 28 możliwych, ESR – prędkość opadania erytrocytów, GH – ogólny stan zdrowia mierzony na skali VAS.

Wynik końcowy mieści się w zakresie 0-6. DAS28 < 3,2 określany jest jako niska aktywność choroby, 3,2-5,1 – średnia, wynik > 5,1 uważany jest za stan wysokiej aktywności choroby. Im mniejsza wartość, tym lepszy jest stan chorego.

Kryteria odpowiedzi EULAR oparte są na skalach aktywności choroby DAS i DAS28 oraz zmianie wyników uzyskiwanych w tych skalach – patrz tabela 8.

Tabela 8. Kryteria odpowiedzi EULAR.

		Zmiana wartości DAS28 w wyniku leczenia		
		>1,2	0,6-1,2	<0,6
Obecna DAS28	<3,2	dobra odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
	3,2-5,1	umiarkowana odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
	>5,1	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi	brak odpowiedzi

(na podstawie M. Wiśłowska i wsp.)⁴⁷

Do innych narzędzi oceny odpowiedzi na leczenie należą m.in:

- ocena stawów obwodowych (SJC66 i TJC68),
- ból – ocena pacjenta w skali numerycznej lub VAS,
- ocena ogólnej aktywności choroby przez pacjenta,
- ocena funkcji fizycznych (np. ocena HAQ),
- ocena jakości życia w skali generycznej (np. SF-36) lub specyficznej,
- ocena zmęczenia (np. FACIT),
- ocena wskaźników stanu zapalnego (OB Lub CRP).

Kwestionariusz oceny stanu zdrowia (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) to forma samodzielnej oceny chorego zdolności do wykonywania poszczególnych codziennych czynności życiowych w okresie ostatniego tygodnia.⁴⁸ Najczęściej w praktyce lekarskiej używana jest pierwsza część kwestionariusza, tzw. indeks upośledzenia – *HAQ Disability Index*. Ocena wydolności fizycznej jest określana na podstawie kwestionariusza wypełnianego przez chorego. Kwestionariusz HAQ podzielony jest na 8 sekcji dotyczących następujących sfer codziennej aktywności:

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

Pacjent ocenia czynności wchodzące w skład tych sekcji na 4-stopniowej skali, określając stopień trudności ich wykonania (0 – brak trudności w wykonywaniu czynności, 3 – brak możliwości jej wykonania). Końcowy wynik kwestionariusza jest średnią wartością z tych 8 sekcji. Im wyższa wartość HAQ, tym mniejsza sprawność chorego.

Formularz **SF-36** (The Medical Outcome Study Short Form 36) jest generycznym kwestionariuszem oceny jakości życia.⁴⁹ Pytania zawarte w formularzu pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia:

- Funkcjonowanie fizyczne,
- Ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego,
- Dolegliwości bólowe,
- Ogólne poczucie zdrowia,
- Witalność,
- Funkcjonowanie społeczne,
- Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych,
- Poczucie zdrowia psychicznego.

Jakość życia mierzona za pomocą SF-36 jest sumą punktów oceny wszystkich skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia.

Ocenę zmian radiologicznych przeprowadza się najczęściej przy użyciu skali Sharpa (*Total Sharp Score*) lub jej modyfikacji. Przy pomocy zmodyfikowanej skali Sharpa ocenia się występowanie nadżerek i zwężenie szpar stawowych w stawach rąk, nadgarstków i stóp.⁵⁰ Nadżerki oceniane są w skali od 1 do 5 w stawach rąk i od 1 do 10

1.2 MIZS

1.2.1 Populacja

1.2.1.1 Wprowadzenie kliniczne

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. *juvenile idiopathic arthritis*, JIA), znane też pod nazwą młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (ang. *juvenile rheumatoid arthritis*) lub młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów (ang. *juvenile chronic arthritis*) stanowi najczęstszą u dzieci postać zapalenia stawów. Etiologia choroby nie jest znana, choć wiadomo, iż jest to choroba autoimmunologiczna. Choroba rozpoczyna się w młodym wieku (przed 16 rokiem życia) i trwa co najmniej 3 miesiące. Towarzyszą jej zmiany w narządzie ruchu oraz objawy pozastawowe.⁵¹

1.2.1.2 Etiologia i czynniki ryzyka

Dokładna etiologia choroby nie jest znana.⁵² W MIZS, tak jak w innych zapalnych chorobach reumatycznych, dochodzi do zmian ustrojowych o charakterze immunologiczno-zapalnym, które w wieku rozwojowym wykazują większą skłonność do uogólniania. Najnowsze wyniki badań podkreślają znaczenie niekontrolowanej reakcji ze strony wrodzonego układu immunologicznego jako głównego łańcucha w powstawaniu choroby, co zdaniem badaczy mogłoby świadczyć o podłożu autozapalnym, a nie autoimmunizacyjnym.⁵⁴

Z punktu widzenia etiologicznego uważa się, że przejściowe infekcje bakteryjne lub wirusowe, stymulując układ odporności wrodzonej, mogą inicjować proces chorobowy. Za tą teorią może przemawiać fakt, że u osób chorych stwierdzano w surowicy krwi obecność przeciwciał rozpoznających białka bakteryjne szoku cieplnego (HSP) i lipid A bakterii Gram-ujemnych. Przypuszcza się, że bakteryjne peptoglikany są transportowane do stawu poprzez makrofagi (ME) i komórki dendrytyczne indukujące dalsze łańcuchy procesu zapalnego. Inne czynniki środowiskowe, np. urazy fizyczne i psychiczne, również mogą mieć wpływ na rozwój choroby. Uwarunkowania genetyczne odgrywają znaczącą patogenną rolę. Najnowsze wyniki badań prowadzone u chorych na MIZS wskazują na wpływ różnych genów warunkujących podatność na rozwój choroby. Należą do nich niezależne od układu HLA geny kodujące cząsteczki adhezyjne, białka przekazujące sygnały, czynnik hamujący makrofagi, a przede wszystkim cytokiny odgrywające istotną rolę w łańcuchu reakcji zapalnych. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów wykazuje również liczne, zróżnicowane i zależne od podtypu choroby powiązania z antygenami układu zgodności tkankowej. Ich rola nie została jednak do końca wyjaśniona. Układ HLA odgrywa rolę prezentującą antygen komórkom ustrojowym.⁵⁴

Zarówno większość systemowych i miejscowych cech choroby, jak i jej wtórne powikłania spowodowane są aktywacją sieci prozapalnych cytokin. Należą do nich: czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa), interleukiny (IL-1, IL-6, IL-12, IL-14, IL-15, IL-18), czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów (GM – CSF), liczne chemokiny oraz czynnik o potencjale naczyniotwórczym. Ich znaczenie w patogenezie choroby potwierdzają badania doświadczalne oraz obserwacje kliniczne chorych zarówno na reumatoidalne zapalenie stawów, jak i na MIZS. Odgrywają one ważną rolę w inicjacji odpowiedzi zapalnej oraz w podtrzymywaniu tego procesu.⁵⁴

1.2.1.3 Epidemiologia

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęściej występująca forma przewlekłych zapalnych układowych chorób tkanki łącznej o nieznannej etiologii u pacjentów w wieku rozwojowym.⁵⁵ Chorują na nie dzieci niezależnie od rasy i szerokości geograficznej, w każdym wieku (do lat 16). Zachorowalność i chorobowość różnią się od siebie w zależności od danego kraju i metodyki przeprowadzonych badań.⁵⁴ Zachorowalność na MIZS w Wielkiej Brytanii wynosi 10 na 100 000 osób populacji dziecięcej poniżej 16. roku życia. W Niemczech zachorowalność na MIZS wynosi 6,6, a chorobowość 14,8 przypadku na 100 000 populacji dziecięcej poniżej 16. roku życia. We Francji zachorowalność na MIZS wynosi 3,2, a chorobowość 19,8 przypadku na 100 000 populacji dziecięcej poniżej 16. roku życia.⁵³ W Polsce roczną zachorowalność szacuje się na 2,6–20 zachorowań/100 000 całej populacji, chorobowość zaś na 65–400/100 000 populacji.⁵⁴ Według innych danych choroba występuje z częstością 2,6–10 zachorowań na 100 000 dzieci.⁵⁵

W polskich badaniach (w województwie łódzkim i kieleckim) wskaźnik zachorowalności wynosił 5–6,5 na 100 000 dzieci. Obserwuje się przewagę zachorowań wśród dziewcząt (1,5–2 : 1).⁵⁵

Według danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, do dnia 20.02.2013 w programie leczenia biologicznego leczonych było 751 pacjentów.⁸

1.2.1.4 Obraz kliniczny

Wyróżnia się 3 postacie MIZS:^{56,57}

- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku z zajęciem niewielu stawów (ang. *oligoarticular JIA* lub *pauciarticular JIA*);
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku wielostawowym (ang. *polyarticular JIA*);

-
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku układowym (ang. *systemic JIA*).

MIZS o początku z zajęciem niewielu stawów

Ten typ choroby rozpoczyna się zajęciem 1–4 stawów w pierwszych 6 miesiącach choroby. W tym typie częściej niż w innych typach MIZS stwierdza się obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA).⁵⁸

Ok. 50% przypadków MIZS zalicza się do tego typu. Jest on rzadszy u chłopców niż dziewczynek. Najczęściej stanem zapalnym objęte są (zwykle niesymetrycznie) kolana, kostki i łokcie, choć mogą być zajęte także mniejsze stawy, np. w palcach rąk i stóp. W przeciwieństwie do MIZS z początkiem wielostawowym, nie występuje stan zapalny w biodrze. W tym typie MIZS szczególnie często występują dodatkowo zapalenia w gałce ocznej, dlatego dzieci z tej grupy wymagają regularnych badań okulistycznych za pomocą lampy szczelinowej.⁵⁹

MIZS o początku wielostawowym

Choroba tego typu obejmuje pięć lub więcej stawów w ciągu pierwszych sześciu miesięcy. Zwykle zajęte są małe stawy dłoni i stóp. Stan zapalny może występować także w szyi, szyję oraz dużych stawach: kolanach, biodrach i kostkach, najczęściej symetrycznie (np. oba nadgarstki). W tym typie MIZS również często występują dodatkowo zapalenia w gałce ocznej, więc pacjenci z tej grupy także wymagają regularnych badań okulistycznych za pomocą lampy szczelinowej.⁵⁹ Ten typ MIZS także występuje najczęściej u dziewczynek. Czynniki reumatoidalne są często pozytywne w tym typie choroby, zaś rzadko jest pozytywny w MIZS o początku układowym.

MIZS o początku układowym

Charakteryzuje się zapaleniem stawów, gorączką i wysypką o odcieniu łososiowym. Typ ten jest trudny do zdiagnozowania, gdyż gorączka i wysypka nie utrzymują się długo. W przeciwieństwie do pozostałych typów MIZS, ten typ występuje równie rzadko u dzieci obu płci. MIZS tego typu może obejmować organy wewnętrzne, prowadząc do zapalenia osierdzia itp. Z chorobą tą wiąże się polimorfizm czynnika zahamowania migracji makrofagów (MIF).⁶⁰ Istnieją doniesienia sugerujące, że choroba ta jest młodzieńczą odmianą choroby Still'a.⁶¹

1.2.1.5 Rozpoznanie

Wprowadzenie diagnostycznych metod obrazowania pozwala na wykrycie bardzo wczesnych zmian, np. wysięku w stawach, zwłaszcza biodrowym i skroniowo-żuchwowym, niewykrywalnego w badaniu klinicznym i RTG.⁵⁴

Występowanie czynnika reumatoidalnego klasy IgM we wczesnym okresie choroby stwierdza się z częstością od 5% do 20%, w zależności od typu początku choroby.⁵⁴

Wyniki badania biopsyjnego błony maziowej zajętego stawu (najczęściej dotyczy stawu kolanowego) są pomocne w ustaleniu rozpoznania. Zmiany zapalne, toczące się pierwotnie w błonie maziowej stawu, polegają na proliferacji komórek warstwy synowialnej, rozroście i przeroście kosmków błony maziowej, obecności nacieków zapalnych, złożonych głównie z limfocytów T i B, makrofagów i histiocytów oraz złogów fibryny i fibrynoidów wraz z ogniskami martwicy włóknikowatej i komórkowej. W badaniu immunofluorescencyjnym stwierdza się wzmożone wytwarzanie immunoglobulin przez limfocyty B. Niektóre z nich mają właściwości czynnika reumatoidalnego, co wskazuje na lokalną produkcję. Wśród różnych cytokin powstających w procesie zapalnym interleukina 6, której stężenie jest znacznie podwyższone w aktywnej fazie choroby, hamuje syntezę proteoglikanów w ludzkiej chrząstce oraz aktywność osteoblastów, co przyczynia się do resorpcji kości. W późniejszym okresie rozrastająca się błona maziowa może pokryć całą powierzchnię chrząstki, tworząc łuszczkę (*pannus*). Powoduje to odcięcie od chrząstki substancji odżywczych z płynu stawowego. Zrost między łuszczkami pokrywającymi przeciwległe powierzchnie stawowe powoduje ich usztywnienie.⁵⁴

Płyn stawowy jest jałowy, o cechach płynu zapalnego. Charakteryzuje się jasną barwą, niekiedy z odcieniem żółtozielonkawym, obniżoną lepkością, a także zwiększoną zawartością białka. Liczba komórek w 1 mm³ waha się od 5000 do 20 000; czasem jest ona większa – z wyraźną przewagą komórek wielojądrzastych. Przewaga granulocytów w płynie stawowym, przy przewadze limfocytów w zapalnej błonie maziowej, spowodowana jest obecnością czynników chemotaktycznych w płynie stawowym, m.in. kompleksów immunologicznych, enzymów lizosomalnych oraz produktów degradacji kolagenu. W płynie stawowym stwierdza się również immunoglobuliny, w tym nierzadko czynnik reumatoidalny.⁵⁴

U chorego na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów bardzo ważna jest ocena jego wydolności w zakresie układu ruchu. W ostrym stadium choroby upośledzenie wydolności ruchowej, spowodowane bólem i przykurczami zapalnymi, może być odwracalne. W przypadku rozległych zeszywnień stawów kalectwo w układzie ruchu jest już utrwalone.⁵⁴

Wyróżnia się cztery grupy wydolności czynnościowej według skali Gofftona. Chorzy z grupy I i II prowadzą normalny tryb życia, bez ograniczeń lub z niewielkimi ograniczeniami. Chorzy z grupy III mogą wykonywać tylko niektóre podstawowe

czynności codzienne, a chorzy z grupy IV są niezdolni do samoobsługi, unieruchomieni, częściowo lub całkowicie uzależnieni od pomocy otoczenia.⁵⁴

1.2.1.6 Leczenie

Nie określono dokładnie, kiedy ani na podstawie jakich parametrów należy intensyfikować leczenie w przebiegu MIZS. Wytyczne ACR opublikowane w 2011 roku, chociaż nie spotkały się z powszechną akceptacją, informują, kiedy należy intensyfikować leczenie. Dwa pierwsze etapy leczenia MIZS zwykle obejmują stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz dostawowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów (GKS) powtarzane w razie konieczności.⁶²

Chorzy z zajęciem 1-4 stawów nie zawsze wymagają podania MTX na początku leczenia, z wyjątkiem pacjentów, u których choroba jest bardzo aktywna lub występują niekorzystne czynniki rokownicze. Leczenie MTX jest wskazane w przypadku nawrotu zapalenia stawu w ciągu 4 miesięcy od dostawowego podania GKS lub gdy w ciągu ostatnich 12 miesięcy chory wymagał >3 wstrzyknięć dostawowych. U chorych, u których stwierdza się dużą aktywność choroby po 6 miesiącach stosowania MTX w maksymalnej dawce (10-15 mg/m² podskórnie, raz w tygodniu) lub u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi oraz średnią lub dużą aktywnością choroby po 3 miesiącach stosowania MTX w maksymalnych dawkach, wskazane jest wprowadzenie antagonistów czynnika martwicy nowotworu (anty-TNF, etanercept). W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi po 4-6 miesiącach stosowania anty-TNF należy rozważyć podanie innego leku biologicznego.⁶²

U pacjentów z zajęciem ≥ 5 stawów leczenie MTX rozpoczyna się natychmiast po ustaleniu rozpoznania, z wyjątkiem chorych o małej aktywności choroby oraz chorych, u których nie stwierdza się niekorzystnych czynników rokowniczych. U chorych z małą aktywnością choroby, którzy nie odpowiedzieli na 6-miesięczne leczenie MTX, oraz chorych ze średnią lub dużą aktywnością choroby, u których nie uzyskano odpowiedzi na 3-miesięczne leczenie MTX w maksymalnych dawkach, należy rozważyć podanie antagonistów TNF. Jeśli po 4 miesiącach takiego leczenia nadal utrzymują się objawy choroby o dużym lub średnim natężeniu, należy zmienić antagonistę TNF na inny. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie anty-TNF należy rozpocząć leczenie abataceptem, który reguluje działanie limfocytów T.⁶²

Wybór strategii leczenia chorych na MIZS o uogólnionym początku zależy głównie od obecności ogólnoustrojowych objawów choroby lub ich braku. W Wielkiej Brytanii leczeniem pierwszego wyboru w tej grupie chorych są zwykle systemowe GKS. W razie utrzymywania się objawów ogólnoustrojowych, konieczne może być zastosowanie leków biologicznych (anty-IL-6 lub anty-IL-1). W przypadku zajęcia stawów bez towarzyszących objawów ogólnoustrojowych zaleca się leczenie MTX, a w razie niewystarczającej odpowiedzi na takie leczenie można zastosować leki z grupy

antagonistów TNF, IL-6 lub IL-1. Według wytycznych ACR (2011), u dzieci z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych leczenie antagonistami TNF należy rozpocząć w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na MTX lub sulfasalazynę stosowaną przez 3-6 miesięcy, w przypadku dużej aktywności choroby lub występowania niekorzystnych czynników rokowniczych po wstępnym leczeniu NLPZ.⁶²

1.2.1.6.1 1. linia leczenia

W programie lekowym (B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym) w leczeniu MIZS uwzględniono dwie substancje: adalimumab i etanercept.

Wg wytycznych ACR z 2011 roku w 1 linii leczenia MIZS stosuje się inhibitory TNF: adalimumab, etanercept i infliksymab.

W wytycznych GKJR z 2012 roku w 1 linii leczenia biologicznego zalecane są adalimumab i etanercept.

1.2.1.6.2 2. linia leczenia

Zgodnie z wytycznymi ACR z 2011 roku w drugiej linii leczenia biologicznego stosowany jest abatacept.

1.2.1.6.3 3. i kolejne linie leczenia

Według wytycznych ACR (2011) w trzeciej linii leczenia MIZS może być zastosowany abatacept lub rytuksymab.

1.2.1.7 Rekomendacje i zalecenia dotyczące leczenia

1.2.1.7.1 Wytyczne ACR 2011

Zapalenie 4 lub mniej stawów⁶³

Zaleca się stosowanie TNF u pacjentów, którzy otrzymywali glikokortykosteroidy w iniekcjach dostawowych oraz przez 3 miesiące metotreksat w maksymalnych dawkach i mają umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby bez oznak złej prognozy (poziom dowodów C).

TNF zaleca się również u pacjentów, którzy otrzymywali glikokortykosteroidy w iniekcjach dostawowych oraz przez 6 miesięcy metotreksat i mają wysoką aktywność choroby bez oznak złej prognozy (C).

Brak jest dowodów na skuteczność zastosowania abataceptu przed zastosowaniem inhibitorów TNF.

Zapalenie 5 lub więcej stawów⁶³

Zaleca się stosowanie inhibitorów TNF u pacjentów otrzymujących metotreksat lub leflunomid przez 3 miesiące w maksymalnej dawce przy umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby niezależnie od prognozy (B).

Inhibitory TNF są również zalecane w przypadku pacjentów stosujących metotreksat lub leflunomid przez 6 miesięcy przy niskiej aktywności choroby niezależnie od prognozy (B).

Zamiana jednego inhibitora TNF na drugi jest zalecana po 4 miesiącach terapii niezależnie od prognozy, przy umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby (C).

Zamiana abataceptu na TNF jest rekomendowana po 3 miesiącach leczenia przy wysokiej aktywności choroby i złej prognozie oraz po 6 miesiącach leczenia przy umiarkowanej i wysokiej aktywności choroby niezależnie od prognozy (D).

Zastosowanie abataceptu jest zalecane po 4 miesiącach terapii inhibitorami TNF przy wysokiej aktywności choroby i słabej prognozie (B).

Abatacept jest również zalecany po zastosowaniu kilku TNF przy wysokiej aktywności choroby niezależnie od prognozy oraz przy niskiej aktywności choroby z jednoczesną złą prognozą.

Rytuksymab zaleca się w przypadku pacjentów otrzymujących kolejno TNF i abatacept, mających wysoką aktywność choroby niezależnie od prognozy lub umiarkowaną aktywność choroby przy niekorzystnej prognozie.

Aktywne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych⁶³

Inhibitory TNF są zalecane po zastosowaniu NLPZ przy wysokiej aktywności choroby i złej prognozie (C).

TNF zaleca się także po 3 miesiącach stosowania MTX przy wysokiej aktywności choroby niezależnie od prognozy lub przy umiarkowanej aktywności choroby i złej prognozie.

Leki z tej grupy są również zalecane po 6 miesiącach stosowania metotreksatu przy umiarkowanej aktywności choroby bez oznak złej prognozy (C).

Układowe aktywne zapalenie stawów⁶³

TNF są zalecane po 3 miesiącach stosowania metotreksatu (B).

Abatacept jest zalecany po zastosowaniu metotreksatu i inhibitorów TNF przy wysokiej aktywności choroby niezależnie od prognozy lub przy umiarkowanej aktywności choroby i złej prognozie (B).

Tabela 9. Poziomy rekomendacji.

A	Badanie RCT
B	Badania nierandomizowane kontrolowane (np. kohortowe lub kliniczno-kontrolne) lub ekstrapolacje RCT
C	Badania niekontrolowane (serie przypadków), ekstrapolacje z nierandomizowanych badań kontrolowanych
D	Opinie ekspertów bez opublikowanych dowodów na ich poparcie

1.2.1.7.2 Wytyczne GKJR 2012

Zgodnie z wytycznymi Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), metotreksat, leki biologiczne i immunosupresyjne stosuje się w leczeniu dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, jeśli NLPZ lub miejscowe glikokortykosteroidy nie przynoszą rezultatów. W wytycznych wśród rekomendowanych leków biologicznych wymienia się adalimumab i etanercept, które są skuteczne i bezpieczne, a także mają wskazanie w MIZS.⁶⁴

1.2.1.7.3 Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii 2009

U chorych z dużą aktywnością choroby, jeżeli nie uzyska się poprawy po leczeniu, można wprowadzić terapię biologiczną. Celem postępowania farmakologicznego ma być jak najszybsze zmniejszenie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, aby nie dopuścić do postępującej dysfunkcji narządu ruchu, wzroku, narządów wewnętrznych, zaburzeń rozwojowych, osteoporozy i powikłań choroby amyloidozą oraz zapobieganie zahamowaniu wzrastania. Leczenie powinno zainicjować i utrzymać remisję choroby.⁵³

Z uwagi więc na największą aktywność choroby w początkowym okresie, terapia biologiczna powinna być wdrażana we wczesnej fazie choroby.⁵³

Na dzień 1.01.2009 r. w Polsce do leczenia MIZS zarejestrowane są dwa leki biologiczne: etanercept oraz adalimumab.⁵³

Leki biologiczne mogą być stosowane w monoterapii, a także dołączane do dotychczas podawanych leków modyfikujących przebieg choroby, zwłaszcza metotreksatu oraz glikokortykosteroidów.⁵³

Skuteczność leczenia etanerceptem wg ACR Pediatric 30 oceniana jest w licznych doniesieniach u 40–80% dzieci, zależnie od obrazu klinicznego choroby już po 3

miesiącach terapii. Najlepsze wyniki uzyskano u dzieci z wielostawową postacią choroby. Skuteczność leczenia zwiększała się po dłuższej terapii. Jeżeli leczeniu etanerceptem towarzyszyła terapia metotreksatem, uzyskiwano jeszcze lepsze działanie terapeutyczne. Doniesienia o stosowaniu leków biologicznych u dzieci poniżej 4. roku życia są nieliczne, ale ich autorzy podkreślają skuteczność i dobrą tolerancję leczonych chorych, niezależnie od postaci choroby.⁵³

Badania kliniczne nad adalimumabem wykazały skuteczność mierzoną ACR30 po 4 miesiącach terapii u 80% dzieci z wielostawowym przebiegiem MIZS. Skuteczność leczenia zwiększała się po dłuższej terapii. Była niezależna od tego, czy lek był podawany w monoterapii, czy też łącznie z metotreksatem. Obserwowano dobrą skuteczność leczenia adalimumabem w przypadkach MIZS powikłanych zapaleniem błony naczyniowej oka, nawet przy braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną inną terapię anty-TNF- α .⁵²

1.2.1.8 Oceny i rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

W celu zidentyfikowania ocen i rekomendacji agencji oceny technologii medycznych dotyczących zastosowania abataceptu w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, przeszukano strony internetowe następujących agencji stowarzyszonych w INAHTA i innych agencji:

- AOTM – Agency for Health Technology Assessment in Poland – Polska;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – UK;
- CVZ – College voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- FinOHTA – Finnish Office for Health Technology Assessment – Finlandia;
- GR – Gezondheidsraad – Holandia;
- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- LBI-HTA – Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment – Austria;
- NETSCC, HTA – NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment – UK;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – UK;
- NICE – National Institute for Clinical Excellence – UK;
- SBU – Swedish Council on Technology Assessment in Health Care – Szwecja;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;

- ZonMw – The Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie zidentyfikowanych doniesień.

Tabela 10. Rekomendacje i oceny agencji HTA zrzeszonych w INAHTA.

Agencja	Kraj	Rok	Rekomendacja	Uzasadnienie/komentarz
CADTH	Kanada	2009	Pozytywna	W drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu etanerceptu.
HAS	Francja	2011	Pozytywna	Umiarkowana do ciężkiej postaci MIZS, dzieci powyżej 6. roku życia, po niepowodzeniu DMARD, w tym co najmniej 1 inhibitora TNF- α .
SMC	Szkocja	2011	Pozytywna	Umiarkowana do ciężkiej postaci MIZS, dzieci powyżej 6. roku życia, po niepowodzeniu DMARD, w tym co najmniej 1 inhibitora TNF- α .

Poniższa tabela przedstawia zestawienie rekomendacji agencji zrzeszonych w INAHTA dla abataceptu i leków biologicznych stosowanych w programie lekowym terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (etanercept, adalimumab), odnalezionych na stronach internetowych tych agencji.

Tabela 11. Zestawienie rekomendacji poszczególnych agencji HTA dla wszystkich leków biologicznych.

Agencja HTA	Abatacept	Etanercept	Adalimumab
CADTH – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Kanada) ⁶⁵	+	n.o.	n.o.
HAS – <i>Haute Autorité de Santé</i> (Francja) ⁶⁶	+	n.o.	+
NICE – <i>National Institute for Clinical Excellence</i> (UK)	n.o.	+	n.o.
SMC – <i>Scottish Medicines Consortium</i> (Szkocja) ⁶⁷	+	+	+

n.o. nie odnaleziono;
 + rekomendacja pozytywna;
 - rekomendacja negatywna.

1.2.2 Interwencja

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	abatacept
Opatentowane nazwy handlowe	Orencia
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki selektywnie hamujące układ odpornościowy L04AA24
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Wielka Brytania
Data dopuszczenia do obrotu w UE	21 maja 2007 r.

Mechanizm działania*

Abatacept wybiórczo moduluje kluczowy sygnał kostymulujący, konieczny dla pełnej aktywacji limfocytów T, wykazujących ekspresję CD28. Do pełnej aktywacji limfocytów T niezbędne są dwa sygnały płynące z komórek prezentujących antygen: rozpoznanie specyficznego antygeny przez receptor komórki T (sygnał 1) oraz drugiego sygnału kostymulującego. Główna droga kostymulacji obejmuje połączenie cząsteczek CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen z receptorem CD28 na limfocytach T (sygnał 2). Abatacept wybiórczo hamuje tę drogę kostymulacji, poprzez specyficzne wiązanie z CD80 i CD86. Wyniki badań wskazują, że abatacept wpływa silniej na odpowiedź limfocytów T, niestykających się dotąd z żadnym bodźcem, niż na odpowiedź limfocytów T pamięci.

Badania *in vitro* wykonane na modelach zwierzęcych wykazały, że abatacept moduluje zależną od limfocytów T odpowiedź humoralną i zapalną. *In vitro*, abatacept osłabia aktywację ludzkich limfocytów T, określaną jako zmniejszenie szybkości proliferacji i wytwarzania cytokiny.

Abatacept zmniejsza antygenowo-swoistą produkcję TNF α , interferonu- γ i interleukiny-2 przez limfocyty T.

* Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie EMA.

Wskazania rejestracyjne leku

Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Produkt ORENCIA, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS - ang. *Juvenile Idiopathic Arthritis*, JIA) u pacjentów pediatrycznych w wieku 6 lat i starszych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na inne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), w tym co najmniej jednego inhibitora TNF.

Dawkowanie i sposób podawania

MIZS – dzieci i młodzież

W przypadku pacjentów w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała mniejszej niż 75 kg zalecana dawka produktu ORENCIA to 10 mg/kg w przeliczeniu na masę ciała pacjenta w trakcie każdego podania. Pacjenci pediatryczni o masie ciała 75 kg lub większej powinni przyjmować produkt ORENCIA wg schematu dawkowania ustalonego dla osób dorosłych, ale bez przekraczania maksymalnej dopuszczalnej dawki 1000 mg. Produkt ORENCIA powinien być podawany w postaci 30-minutowych wlewów dożylnych. Po leczeniu początkowym produkt ORENCIA powinien być podany w okresie od 2 do 4 tygodni po pierwszym wlewie, a następne dawki w 4-tygodniowych odstępach.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu ORENCIA u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie została zbadana, dlatego też nie zaleca się podawania tego leku u pacjentów poniżej szóstego roku życia.

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Cały, dokładnie rozcieńczony roztwór produktu Orencia powinien być podawany przez 30 minut, koniecznie z zastosowaniem zestawu do infuzji oraz jałowego, niepirogenego filtra wiążącego niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 0,2 do 1,2 µm).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciężkie i niekontrolowane zakażenia, takie jak posocznica oraz zakażenia oportunistyczne.

1.2.3 Komparatory

1.2.3.1 Programy lekowe

Leczenie pacjentów z agresywną postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów za pomocą leków biologicznych jest realizowane w ramach jednego programu lekowego – B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

1.2.3.2 Zestawienie obecnych programów lekowych

Program lekowy	B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym
Substancje w programie	etanercept, adalimumab
Kwalifikacja do programu	<p>Świadczeniobiorcy z MIZS zakwalifikowani do programu, kwalifikowani są do leczenia inhibitorami TNF alfa:</p> <p>1) w przypadku adalimumabu – pacjenci w wieku 13 lat i powyżej; 2) w przypadku etanerceptu – pacjenci powyżej 4 roku życia.</p> <p>niepowodzenie terapii co najmniej 2 tradycyjnymi LMPCh przez co najmniej 3 m-ce każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami MTX (ewentualnie w postaci s.c.) wskazanymi w opisie programu (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia) agresywny przebieg choroby co najmniej 5 obrzękniętych stawów i co najmniej 3 stawy o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami</p> <p>pacjentów z innymi postaciami MIZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z zapaleniem błony naczyniowej oka, • z postacią uogólnioną (Zespół Stilla), • z RZS powikłanym krioglobulinemią, • z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy mimo leczenia metotreksatem, • w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. <p>W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynującego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, leczenie biologiczne może być rozpoczęte jeszcze przed zakończeniem obowiązkowego dla pozostałych postaci MIZS okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD.</p> <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu i adalimumabu.</p>
Zasady kwalifikacji	<p>Świadczeniobiorcy z MIZS zakwalifikowani do programu, kwalifikowani są do leczenia inhibitorami TNF alfa:</p> <p>1) w przypadku adalimumabu – pacjenci w wieku 13 lat i powyżej; 2) w przypadku etanerceptu – pacjenci powyżej 4 roku życia.</p>
Dawkowanie	<p>Adalimumab należy podawać w dawce 40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie.</p> <p>Etanercept należy podać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci – w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podskórnie 2 razy w tygodniu; po decyzji lekarza prowadzącego możliwe jest podawanie całej dawki tygodniowej raz w tygodniu, pod warunkiem utrzymywania się dotychczasowej skuteczności.
Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej lub Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP)	<p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej, cząsteczkami leków - inhibitorów TNF alfa (adalimumabem, etanerceptem), nieujętych wcześniej w opisach programów, zgodnie ze wskazaniami wymienionymi w programie.</p> <p>Pacjent jest kwalifikowany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.</p> <p>W przypadku gdy uprzednio zastosowane leczenie było zbyt krótkie, aby spowodowało niski poziom aktywności choroby lub remisję, w przypadku wystąpienia przerwy zmuszającej do zastosowania terapii od początku, należy ją kontynuować z użyciem leku wskazanego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>Warunkiem kwalifikacji do programu jest wykazanie w dokumentacji medycznej adekwatnej odpowiedzi na leczenie, rozumianej jako</p>

	<p>zmniejszenie DAS28 lub DAS o wartość większą niż 1,2, po pierwszych 3 miesiącach terapii inhibitorem TNF alfa lub 6 miesiącach w przypadku zastosowania rytuksymabu oraz stwierdzana w trakcie każdego następnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie.</p>
Ponowne włączenie do programu	<p>Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji.</p>
Zmiana terapii	<p>Pacjent będący w trakcie terapii i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną.</p> <p>Terapia jest prowadzona w najniższej dawce, zarejestrowanej jako skuteczna.</p> <p>Każdorazowo zmiana terapii na terapię innym lekiem wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>Zamiana terapii pierwszoliniowej na terapię inną cząsteczką leku biologicznego (stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapia) wymienioną w programach lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak skuteczności stosowania terapii pierwszoliniowej po 3 miesiącach jej stosowania; • u chorych na MIZS brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 6 miesiącach leczenia pierwszym zastosowanym lekiem; • wystąpienie nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze; • wystąpienie nadwrażliwości na cząsteczkę metotreksatu lub wystąpienie działań niepożądanych związanych z podaniem metotreksatu i w związku z tym brak możliwości zastosowania aktywnej cząsteczki leku biologicznego, jeżeli ta musi być stosowana wraz z metotreksatem; • wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku - inhibitora TNF alfa; • stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem lekarskim pacjenta (wykonanym w związku z realizacją programu) przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego lub metotreksatu.
Kryteria wyłączenia z programu i przeciwwskazania do kwalifikacji i ponownego włączenia do programu	<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie ciąży, okres karmienia; • nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; • niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA); • przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 miesięcy; • przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia grzybicze; • udokumentowana infekcja HIV; • nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia; • stwierdzone choroby demielinizacyjne; • wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej; • stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat; • obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby.
Kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danym rzucie terapii biologicznej	<ul style="list-style-type: none"> • brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po 6 miesiącach terapii braku efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze), • utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po każdym kolejnych 6 miesiącach terapii dalszego postępu efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w

jednym parametrze), ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych,

- wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
- reakcja alergiczna na lek,
- zakażenie o ciężkim przebiegu,
- objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,
- wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej,
- stwierdzenie choroby nowotworowej.

Po stwierdzeniu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia pacjenta w remisję, po 30 dniach od jej stwierdzenia należy wykonać:

- morfologię krwi;
- OB;
- oznaczenie białka C-reaktywnego;
- obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS.

1.2.3.3 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1*, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.



1.2.3.4 Charakterystyki poszczególnych komparatorów

Poniżej przedstawiono skrócone charakterystyki poszczególnych substancji czynnych stanowiących potencjalne komparatory dla abataceptu.

[Redacted]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	[Redacted]
Opatentowane nazwy handlowe	[Redacted]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	[Redacted]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	[Redacted]
Data dopuszczenia do obrotu w UE	[Redacted]

Mechanizm działania*

[Redacted]

* Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie EMA.

[Redacted text]

Wskazania rejestracyjne leku

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

[Redacted text]

Dawkowanie i sposób podawania

[Redacted text]

Dzieci

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 4 do 12 lat

[Redacted text]

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku 13-17 lat

[Redacted text block]

Przeciwwskazania

[Redacted text block]

[REDACTED]	
Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	[REDACTED]
Opatentowane nazwy handlowe	[REDACTED]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	[REDACTED]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	[REDACTED]
Data dopuszczenia do obrotu w UE	[REDACTED]

Mechanizm działania*

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

Wskazania rejestracyjne leku

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

* Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie EMA.

Dawkowanie i sposób podawania

[Redacted text block]

Dawkowanie

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (w wieku od 2 lat)

[Redacted text block]

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

[Redacted text block]

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

[Redacted text block]

Sposób podawania

[Redacted text block]

Przeciwwskazania

[Redacted text block]

1.2.4 Oceniane punkty końcowe

Wskaźniki służące do oceny aktywności choroby i skuteczności terapii zostały opracowane przez American College of Rheumatology.

Skuteczność leczenia MIZS można oceniać na podstawie:

- oceny aktywności choroby przez lekarza, przeprowadzonej na wizualnej skali analogowej (VAS);
- oceny ogólnego samopoczucia, dokonywanej przez rodzica lub pacjenta na wizualnej skali analogowej (VAS);
- oceny sprawności za pomocą kwestionariusza CHAQ;
- liczby stawów zajętych procesem chorobowym;
- liczby stawów o ograniczonej ruchomości;
- wyniku OB lub CRP.

Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie procentowej poprawy lub pogorszenia w zakresie poszczególnych parametrów. ACR Pedi 30 oznacza 30% poprawę w porównaniu

ze stanem początkowym w zakresie co najmniej 3 z 6 wyżej wymienionych parametrów, przy założeniu, że wynik maksymalnie 1 parametru pogorszył się o $\geq 30\%$.

Kwestionariusz CHAQ (*Child Health Assessment Questionnaire*) to forma samodzielnej oceny chorego zdolności do wykonywania poszczególnych codziennych czynności życiowych w okresie ostatniego tygodnia.⁶⁸ Najczęściej w praktyce lekarskiej używana jest pierwsza część kwestionariusza, tzw. indeks upośledzenia – *CHAQ Disability Index*. Kwestionariusz podzielony jest na 8 sekcji dotyczących następujących sfer codziennej aktywności:

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

Pacjent lub rodzic dziecka ocenia czynności wchodzące w skład tych sekcji na 4-stopniowej skali, określając stopień trudności ich wykonania (0 – brak trudności w wykonywaniu czynności, 3 – brak możliwości jej wykonania). Końcowy wynik kwestionariusza jest średnią wartością z tych 8 sekcji. Im wyższa wartość, tym mniejsza sprawność chorego.

Kwestionariusz Child Health Questionnaire (CHQ) jest generycznym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia dzieci. Występuje zarówno w wersji uzupełnianej przez rodziców, jak i w wersji dla dzieci. Ankieta przeznaczona dla rodziców składa się z 28 lub 50 pytań. Ta którą wypełniają dzieci powyżej 10 roku życia składa się z 87 zagadnień. Kwestionariusz ten ocenia m. in. ogólny stan zdrowia, stan zdrowia psychicznego, ból fizyczny, funkcjonowanie w środowisku.⁶⁹

W niniejszym przeglądzie systematycznym skuteczność leczenia analizowano pod względem wpływu badanego leku na takie punkty końcowe, jak:

- skuteczność leczenia oceniana jako wpływ na:
 - progresję choroby;
 - aktywność choroby, w tym jej zaostrzenie
 - funkcjonowanie pacjentów;
 - jakość życia;
- bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na:
 - częstość działań niepożądanych;
 - częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych;

-
- jakość życia pacjentów.

W szczególności oceniano wpływ na następujące punkty końcowe:

- miary aktywności choroby:
 - odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby,
 - odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70, ACR Pedi 90, ACR Pedi 100,
- wyniki pomiarów laboratoryjnych:
 - poziom CRP;
 - poziom OB;
- jakość życia:
 - CHQ, CHAQ.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności (uzyskanie remisji, odpowiedzi na leczenie, wpływ na jakość życia) i bezpieczeństwa zastosowania abataceptu (Orencia®) w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Tabela 12. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	RZS	MIZS
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli mężczyźni i kobiety (wiek ≥ 18 lat) z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież (powyżej 6 roku życia) z rozpoznaniem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> abatacept 10 mg/kg m.c. w skojarzeniu z metotreksatem 	<ul style="list-style-type: none"> abatacept 10 mg/kg m.c. w skojarzeniu z metotreksatem
Komparator (C)	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

Kryterium	RZS	MIZS
	<p>[Redacted text]</p>	
Efekty zdrowotne (0)	<p>skuteczność oceniana jako wpływ na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresję choroby • aktywność choroby • funkcjonowanie pacjentów • jakość życia <p>bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość działań niepożądanych • częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych <p>w szczególności oceniano wpływ na następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR • ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów EULAR (DAS28) • remisja choroby według kryteriów EULAR (DAS28) • ocena funkcjonowania pacjenta przy pomocy kwestionariusza HAQ-DI • oraz następujące skale oceny choroby: stężenie CRP i OB, kwestionariusz SF-36 	<p>skuteczność oceniana jako wpływ na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresję choroby • aktywność choroby • funkcjonowanie pacjentów • jakość życia <p>bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość działań niepożądanych • częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych <p>w szczególności oceniano wpływ na następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR • ocena funkcjonowania pacjenta przy pomocy kwestionariusza CHAQ • oraz następujące skale oceny choroby: stężenie CRP i OB

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- W zakresie doniesień konferencyjnych dostępne książki abstraktów z konferencji: European League Against Rheumatism (EULAR) – Annual European Congress of Rheumatology z lat 2002-2012 oraz American College of Rheumatology (ACR) – Annual Scientific Meetings z lat 2006-2012.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię poszukiwania bazy Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov/> i <http://www.controlled-trials.com/>.

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji poszukiwania baz danych 05.03.2012 – dla poszukiwania dotyczącego RZS i 05.03.2013 – dla poszukiwania dotyczącego MIZS. Strategię poszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w aneksie 1.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED]
[REDACTED]). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

3.1.2.1 RZS

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

3.1.2.2 MIZS

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

3.1.3.1 RZS

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.1.3.2 MIZS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (aneks 10). Prace oceniano także pod kątem:

- liczebność badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

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

3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki

dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (WMD – *weighted mean difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako $< 0,05$, WMD wyliczono dla $p=0,049$. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

[Redacted text block]

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

4.1.1 RZS

W toku przeszukiwań baz danych [redacted] artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie [redacted] pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono [redacted] opracowań pierwotnych, które dotyczyły [redacted] kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. W badaniach komparatorem były: [redacted]. Podsumowując, do analizy włączono:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

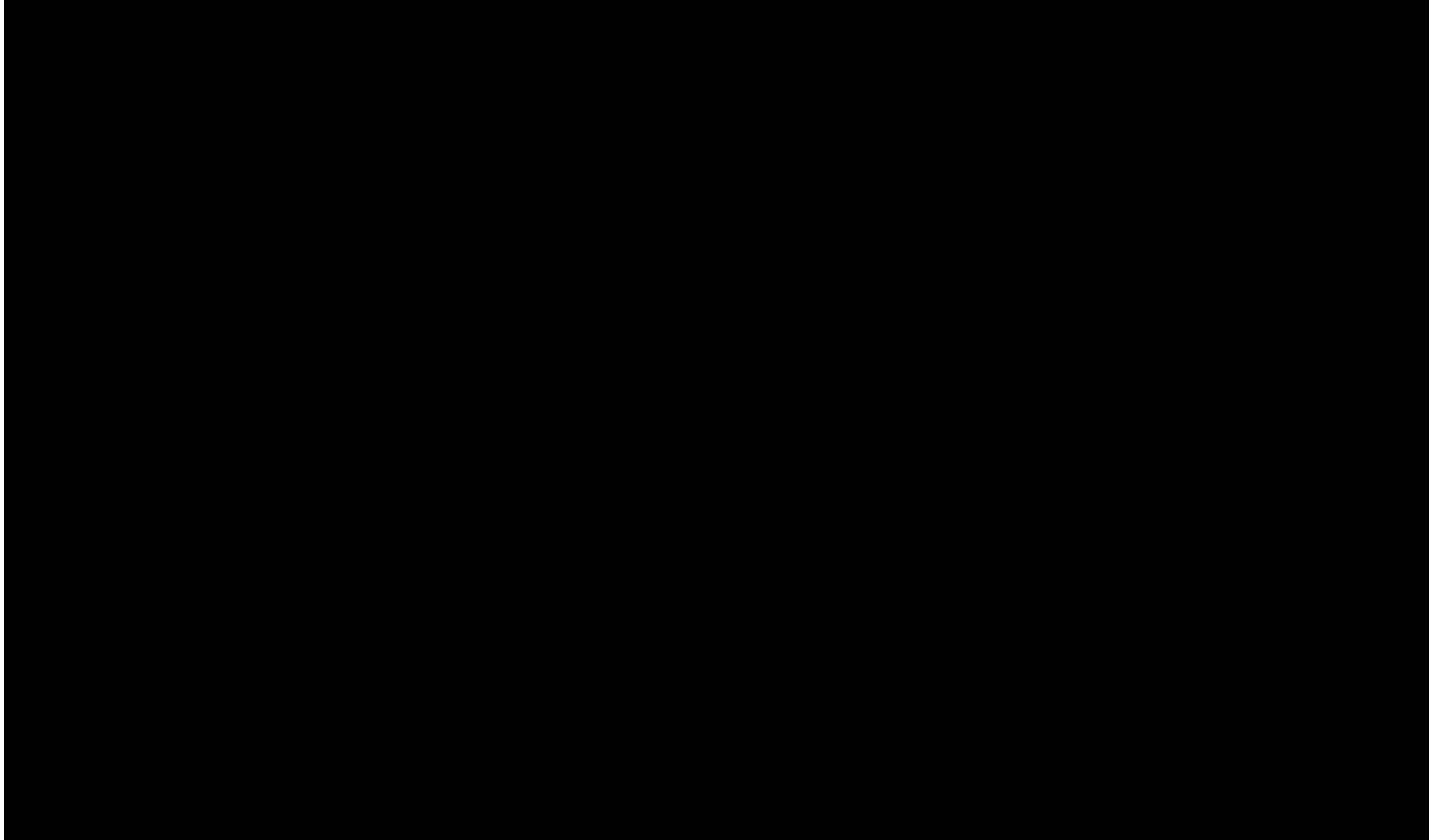
[redacted]

[redacted]

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano również ■ prac mających charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i wyłączenia z niego przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania – RZS.



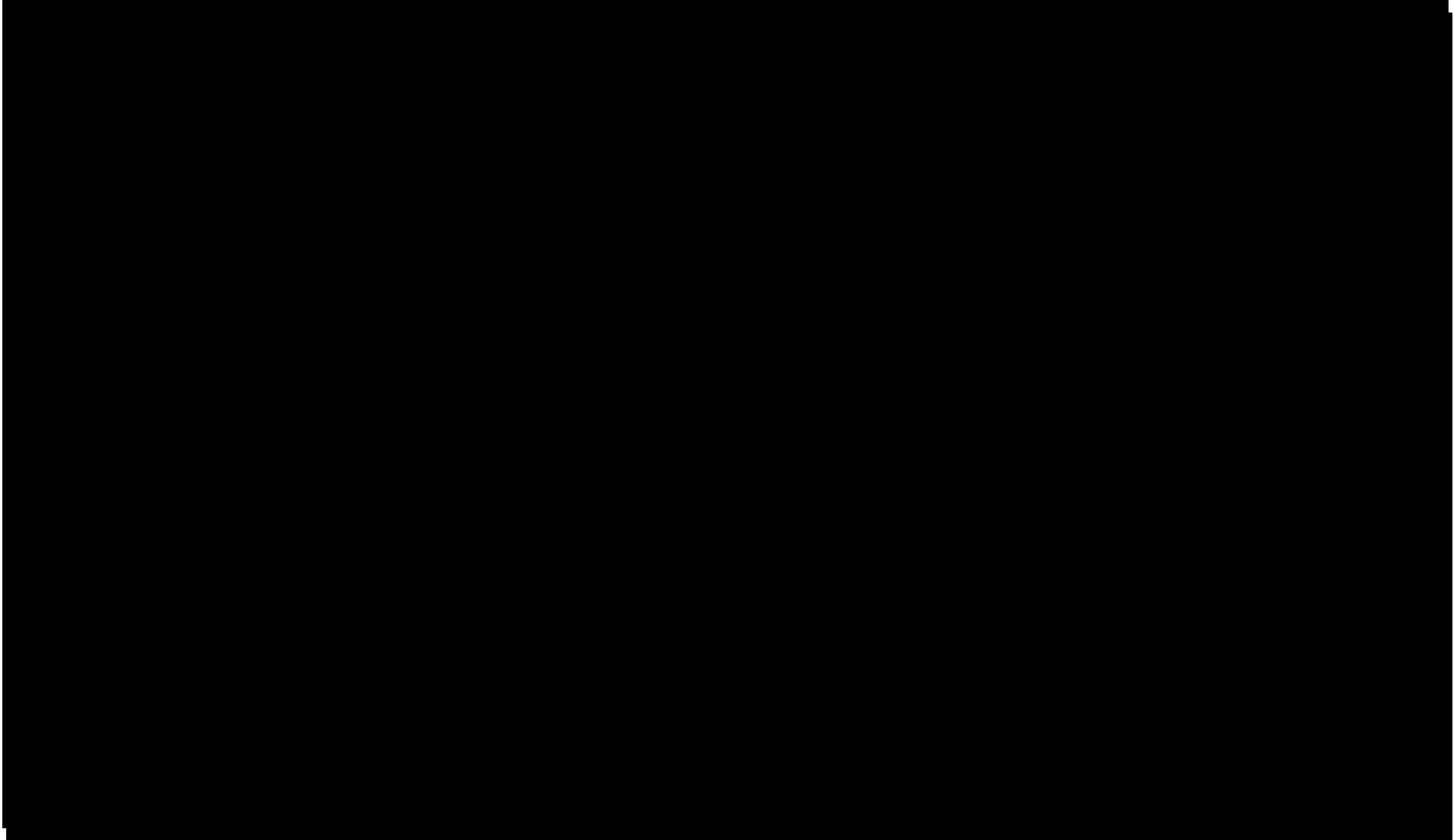
4.1.2 MIZS

W toku przeszukiwań baz danych ■■■ artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie ■■■ pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono ■■■ opracowania pierwotne, które dotyczyły ■■■ kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu w drugiej linii leczenia biologicznego.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano również ■■■ prace mające charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i wyłączenia z niego przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania – MIZS.



4.2 Jakość dostępnych badań pierwotnych

4.2.1 RZS

4.2.1.1 Abatacept

Do opracowania włączono ■ badań dotyczących zastosowania abataceptu w leczeniu RZS. ■

Wszystkie badania porównywały abatacept ■

Wszystkie badania zostały opisane jako wielośrodkowe. Liczba ośrodków biorących udział w badaniu wahała się od ■

Wszystkie uwzględnione w analizie badania opisano jako randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. ■

Jakość włączonych badań dotyczących ■

Wszystkie badania były opisane jako randomizowane, ale tylko ■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono [REDACTED] badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.2 MIZS

4.2.2.1 Abatacept

Do opracowania włączono [redacted] randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby - [redacted]. Celem

5 Analiza wyników opracowań wtórnych

5.1 RZS

██████████
Opracowanie ██████████ miało na celu przegląd właściwości farmakologicznych, farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, tolerancji oraz efektywności klinicznej abataceptu.

Przeszukano bazy MEDLINE i International Pharmaceutical Abstracts pomiędzy czerwcem i majem 2006. Włączano wszystkie prospektywne, randomizowane badania fazy II i III oraz ich fazy przedłużone.

Badania wykazały, iż abatacept w dawce 10 mg/kg podawany jako krótki wlew dożylny w połączeniu z LMPCh wiązał się z istotną korzyścią kliniczną wśród pacjentów z aktywnym RZS. Po 6 miesiącach terapii kryteria ACR dla 20% poprawy klinicznej osiągnięto u 41,9% do 67,9% pacjentów otrzymujących abatacept w porównaniu z 19,5% do 39,7% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$). Odsetki pacjentów osiągających kryteria ACR dla 50% i 70% poprawy klinicznej wyniosły odpowiednio 20,3% - 39,9% i 10,2% - 19,8% w grupie otrzymującej abatacept w porównaniu z 3,8% - 16,8% i 1,5% - 6,5% odpowiednio w grupie placebo ($p = 0,03$ i $p < 0,001$). Dodatkowo wykazano, że abatacept pozytywnie wpływa na aktywność choroby, funkcjonowanie fizycznie, ból i HRQoL. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane związane z terapią abataceptem obejmowały ból głowy (18,2%), infekcje górnych dróg oddechowych (12,7%), zapalenie nosogardła (11,5%) i nudności (11,5%). Występowanie infekcji i poważnych infekcji było częstsze w grupie otrzymujących abatacept w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio 53,8% vs 48,3% i 3,0% vs 1,9%; nie raportowano poziomu istotności statystycznej). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem śmiertelności.

██████████
Celem opracowania ██████████ było podsumowanie danych dotyczących klinicznych wyników oraz wyników z poziomu pacjenta (PRO) w opublikowanych badaniach klinicznych dotyczących abataceptu.

Przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w bazach MEDLINE, EMBASE i BIOSIS (artykuły publikowane pomiędzy styczniem 2000 i wrześniem 2007). Zidentyfikowano 6 badań spełniających kryteria włączenia, które objęły 1 badanie fazy IIa, 2 badania fazy IIb i 3 badania trzeciej fazy (Moreland i wsp., Kremer i wsp., Kremer i wsp., Genovese i wsp., Weinblatt i wsp., Weinblatt i wsp.).

Badanie fazy IIa wykazało, że abatacept był bardziej skuteczny niż placebo i że funkcjonowanie fizyczne uległo poprawie wśród pacjentów leczonych abataceptem w porównaniu z tymi przyjmującymi placebo. Dwa badania fazy IIb przeprowadzone na 339 pacjentach z RZS wcześniej leczonych metotreksatem wykazały statystycznie istotną poprawę jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) w przypadku abataceptu po 6 miesiącach i po roku. Podobne wyniki odnotowano w opublikowanych badaniach III fazy.

W dostępnych badaniach klinicznych abatacept wiązał się ze znaczącą klinicznie i istotną statystycznie poprawą w tradycyjnych miarach aktywności choroby, HRQoL i funkcjonowania fizycznego.

██████████
Celem opracowania ██████████ był przegląd skuteczności i bezpieczeństwa abataceptu w terapii dorosłych pacjentów z aktywnym RZS i nieadekwatną odpowiedzią na metotreksat lub antagonistów TNF.

Przeprowadzono przegląd literatury za pośrednictwem baz MEDLINE, EMBASE i BIOSIS (ograniczając zakres poszukiwań do artykułów w języku angielskim opublikowanych pomiędzy styczniem 2000 a lutym 2007).

Abatacept wiązał się ze znaczącą klinicznie poprawą pod względem objawów RZS wśród pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią zarówno na metotreksat, jak i anti-TNF w badaniach fazy II i III. HRQoL również uległa poprawie w przypadku stosowania abataceptu, który wykazywał akceptowalny profil bezpieczeństwa i tolerancji w obu populacjach pacjentów.

Dodatkowo, w przypadku pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na metotreksat, abatacept zatrzymywał progresję zniszczeń strukturalnych.

██████████
Celem przeglądu ██████████ była ocena skuteczności i bezpieczeństwa abataceptu pod względem redukcji aktywności choroby, bólu i poprawy funkcjonowania pacjentów z RZS.

Przeszukano bazy The Cochrane Library, MEDLINE (od 1966 roku), EMBASE (od 1980 roku), ACP Journal Club (od 2000 roku) i Biosis Previews (od 1990 roku) w marcu 2007 i grudniu 2008. Kontaktowano się również z autorami włączonych badań i producentem abataceptu. Włączano randomizowane, kontrolowane badania porównujące abatacept w monoterapii lub w skojarzeniu z LMPCh lub lekami biologicznymi z placebo lub LMPCh, lub lekami biologicznymi wśród pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego RZS.

Dwóch autorów niezależnie oceniało wyniki wyszukiwania i ryzyko błędów systematycznych i ekstrakowało dane. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych uzyskano z badań, długoterminowych przedłużeń badań oraz agencji regulacyjnych.

Włączono 7 badań obejmujących 2908 pacjentów. W porównaniu do placebo, pacjenci przyjmujący abatacept mieli 2,2 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi ACR 50 w ciągu 1 roku (RR=2,12; 95% CI: 1,73, 2,82) przy 21% (95% CI 16%, 27%) bezwzględnym RD pomiędzy grupami. NNT do osiągnięcia odpowiedzi ACR 50 wynosił 5 (95% CI: 4, 7). Stwierdzono istotną poprawę w funkcjonowaniu fizycznym oraz redukcję aktywności choroby i bólu wśród pacjentów leczonych abataceptem w porównaniu do tych przyjmujących placebo. W jednym RCT abatacept istotnie spowalniał radiograficzną progresję zniszczenia stawów po 12 miesiącach w porównaniu do placebo, jakkolwiek nie jest jasne, jaka jest istotność kliniczna tej różnicy. Liczba zdarzeń niepożądanych ogółem była większa w grupie abataceptu (RR=1,05, 95% CI: 1,01, 1,08). Inne wyniki dotyczące bezpieczeństwa nie były istotne z wyjątkiem większego odsetka poważnych infekcji po 12 miesiącach w grupie abataceptu (Peto OR=1,91; 95% CI: 1,07, 3,42). Poważne zdarzenia niepożądane występowały częściej gdy abatacept był podawany w połączeniu z innymi lekami biologicznymi (RR=2,30, 95% CI: 1,15, 4,62).

Publikacja [REDAKTOR] stanowi metaanalizę randomizowanych, kontrolowanych placebo badań dotyczących zastosowania rytuksymabu, abataceptu i anakinry w terapii RZS. W opracowaniu analizowano dane dotyczące ryzyka wystąpienia poważnych infekcji w czasie trwania leczenia wyżej wymienionymi lekami.

Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w bazach PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library oraz bazach abstraktów (z dorocznych spotkań American College of Rheumatology oraz European League Against Rheumatism) z datą ostatniego przeszukiwania wyznaczoną na październik 2007. Wyniki wyszukiwania uzupełniono o dane z FDA oraz European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, a także dane uzyskane bezpośrednio od producentów leków.

Przeprowadzono trzy metaanalizy z zastosowaniem modelu efektów stałych. Metaanalizy miały na celu porównanie odsetków poważnych infekcji pomiędzy każdym lekiem biologicznym i placebo. Obliczono zsumowane ilorazy szans przy użyciu metody Mantel-Haenszel z korekcją ciągłości.

Analizowano 12 randomizowanych, kontrolowanych badań zawierających dane dotyczące poważnych infekcji, w tym 5 dla abataceptu. Zsumowane OR nie wykazały istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka poważnych infekcji w przypadku abataceptu.

██████████

Opracowanie ██████████ dotyczy jakości życia pacjentów leczonych abataceptem, u których nie uzyskano dostatecznej odpowiedzi na leczenie LMPCh i/lub antagonistami TNF.

Prac poszukiwano w bazach MEDLINE, EMBASE i BIOSIS. Przeszukiwanie baz prowadzono pod kątem pierwotnych danych dotyczących jakości życia z randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących abataceptu.

W toku przeszukiwania literatury pierwotnie zidentyfikowano 220 prac. 8 z nich spełniło kryteria włączenia. Wykazano w nich, że abatacept poprawia jakość życia u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na LMPCh i/lub anty TNF. Poprawa jest odnotowywana w różnych aspektach jakości życia, włączając zmęczenie, funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie aktywności i jakość snu.

██████████

Opracowanie ██████████ stanowi przegląd opracowań wtórych Cochrane dotyczących zastosowania leków biologicznych w leczeniu RZS.

Przegląd zawiera tylko dane dotyczące standardowych schematów dawkowania dla tych leków biologicznych. Wszystkie badania były przeprowadzone z kontrolą placebo. Pierwszorzędowe punkty końcowe w opracowaniu dotyczące skuteczności preparatu i bezpieczeństwa stanowiły ACR50 i wycofanie się pacjenta z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczono iloraz szans (OR) dla skuteczności i bezpieczeństwa. Porównania pośrednie dla leków biologicznych przeprowadzono dla skuteczności i bezpieczeństwa za pomocą hierarchicznego uogólnionego liniowego modelu mieszanego (GLMM).

Z sześciu dostępnych przeglądów Cochrane otrzymano dane z siedmiu badań dla abataceptu, ośmiu dla adalimumabu, pięciu dla anakinry, czterech dla etanerceptu, czterech dla infliksymabu i trzech dla rytuksymabu.

Szacunki wynikające z porównania pośredniego wykazały podobną skuteczność dla pierwszorzędowego punktu końcowego dla wszystkich biologicznych, z trzema wyjątkami, jednak żaden z wyjątków nie dotyczył abataceptu. Podobne wyniki uzyskano w przypadku analizy bezpieczeństwa.

Na podstawie pośrednich porównań, anakinra wydawała się mniej skuteczna niż etanercept i adalimumab. Etanercept wydawał się powodować mniej wycofań z powodu zdarzeń niepożądanych niż adalimumab, anakinra i infliksymab. Nie ustalono żadnych istotnych różnic dotyczących abataceptu. Znacząca heterogeniczność populacji w badaniach sugeruje, że te ustalenia muszą być interpretowane z ostrożnością.

Przegląd [REDAKTOWANE] dotyczy profilu bezpieczeństwa abataceptu wśród pacjentów z RZS.

Przeszukano bazy PubMed i MEDLINE oraz abstrakty konferencyjne z lat 2007-2009 z konferencji American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism oraz Canadian Rheumatology Association.

Do opracowania włączano dane z badań klinicznych trwających co najmniej 6 miesięcy dotyczących zastosowania abataceptu u dorosłych pacjentów z RZS. Ostatecznie włączono 7 badań kontrolowanych placebo oraz jedno otwarte badanie, które stanowiły długoterminowe przedłużenie 5 badań.

Abatacept dodany do metotreksatu cechował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa wśród pacjentów z RZS, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na metotreksat lub inne tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby, albo u których leczenie anty-TNF zakończyło się niepowodzeniem. W 5 głównych badaniach przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych było w zakresie 1,9% do 8,7% w przypadku przyjmujących abatacept i od 0,9% do 4,3% w przypadku pacjentów przyjmujących placebo. We włączonej analizie bezpieczeństwa poważne infekcje raportowano w przypadku 3,0% pacjentów przyjmujących abatacept i 1,9% pacjentów otrzymujących placebo. Odsetki nowotworów złośliwych wyniosły 3,7% i 2,9% odpowiednio dla przyjmujących abatacept i placebo. Podczas 7 lat ekspozycji na lek w długoterminowych przedłużonych fazach badań nie pojawiły się żadne nowe zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa.

Przeciwciała wobec abataceptu rozwinęły się u $\leq 3\%$ pacjentów, przy czym nie odnotowano zależności pomiędzy immunogennością i zdarzeniami niepożądanymi.

Celem przeglądu [REDAKTOWANE] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa abataceptu u pacjentów z RZS.

Przeszukano bazy The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, ACP Journal Club i Biosis Previews pod względem randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących abatacept w monoterapii lub w skojarzeniu z LMPCh lub lekami biologicznymi z placebo lub LMPCh, lub lekami biologicznymi wśród pacjentów z RZS.

Dwóch autorów niezależnie oceniało wyniki wyszukiwania i ryzyko błędów systematycznych i ekstrahowało dane. Włączono 7 badań obejmujących 2908 pacjentów.

W porównaniu do placebo, pacjenci przyjmujący abatacept mieli 2,2 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi ACR 50 w ciągu 1 roku (RR=2,12; 95% CI: 1,73, 2,82) przy 21% (95% CI 16%, 27%) bezwzględnym RD pomiędzy grupami. NNT do osiągnięcia odpowiedzi ACR 50 wynosił 5 (95% CI: 4, 7). Stwierdzono istotną poprawę w funkcjonowaniu fizycznym oraz redukcję aktywności choroby i bólu wśród pacjentów leczonych abataceptem w porównaniu do tych przyjmujących placebo. Liczba zdarzeń niepożądanych ogółem była większa w grupie abataceptu (RR=1,05, 95% CI: 1,01, 1,08). Inne wyniki dotyczące bezpieczeństwa nie były istotne z wyjątkiem większego odsetka poważnych infekcji po 12 miesiącach w grupie abataceptu (Peto OR=1,91; 95% CI: 1,07, 3,42). Poważne zdarzenia niepożądane występowały częściej gdy abatacept był podawany w połączeniu z innymi lekami biologicznymi (RR=2,30, 95% CI: 1,15, 4,62).

Podsumowując, abatacept stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w RZS. Abatacept nie powinien być stosowany w połączeniu z innymi lekami biologicznymi.

████████████████████

Opracowanie stanowi pośrednie porównania skuteczności biologicznych leków przeciwreumatycznych stosowanych w terapii RZS wśród pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby lub na anty-TNF.

Celem było ustalenie względnej skuteczności leków biologicznych, poprzez oszacowanie OR osiągnięcia odpowiedzi ACR50 w 6 miesiącu.

Do przeglądu włączono 18 opublikowanych badań i 1 abstrakt.

W grupie pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na metotreksat, leki anty-TNF wykazały większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR50 niż abatacept (OR 1,52, 95% CI: 1,0 do 2,28). W grupie pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na anty-TNF nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rytuksymabem, tocilizumabem, abataceptem i golimumabem.

████████████████████

Celem przeglądu była ocena bezpieczeństwa terapii lekami biologicznymi (etanerceptem, adalimumabem, infliksymabem, golimumabem, certolizumabem, anakinrą, tocilizumabem, rytuksymabem i abataceptem).

Dane identyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library (data odcięcia: styczeń 2010).

Do przeglądu włączono pacjentów z każdym stanem chorobowym wymagającym leczenia lekami biologicznymi, z wyjątkiem HIV/AIDS (ze względu na złożoność leczenia).

W przeglądzie analizowano główne punkty końcowe, takie jak częstość występowania działań niepożądanych, w tym poważnych, poważnych infekcji, gruźlicy, białaczki lub chłoniaka, niewydolności serca, a także przerwania badania z powodu działań niepożądanych. Ponadto w przeglądzie analizowano częstość występowania drugorzędowych punktów końcowych, takich jak ogólna liczba działań niepożądanych, wszystkich sercowych działań niepożądanych, reakcji w miejscu iniekcji lub infuzji, reakcji alergicznych, częstość zgonów, neurologicznych działań niepożądanych, nowotworów, poważnych infekcji płuc, infekcji oportunistycznych lub grzybiczych.

Do przeglądu włączono 163 randomizowane i kontrolowane badania kliniczne, które objęły łącznie populację 50 010 pacjentów i 46 badań otwartych będących przedłużeniem badań randomizowanych, które objęły populację 11 954 pacjentów. Mediana czasu trwania badania wyniosła 6 miesięcy dla badań typu RCT i 13 miesięcy dla badań otwartych.

Wśród włączonych do przeglądu badań, 9 dotyczyło golimumabu (8 RCT i jedno badanie otwarte), 22 badania dotyczyły adalimumabu (22 RCT i 10 badań otwartych), 52 badania dotyczyły etanerceptu (42 RCT i 10 badań otwartych). Spośród badań włączonych do przeglądu 10 badań RCT i 10 otwartych dotyczyło populacji z ZZSK. Większość RCT włączonych do przeglądu była badaniami o krótkim okresie trwania, z medianą 6 miesięcy.

Analizę ograniczono do predefiniowanych głównych punktów końcowych, a także punktów końcowych rekomendowanych w Cochrane Handbook. Nie analizowano drugorzędowych punktów końcowych ze względu na niewielką liczbę badań raportujących te punkty, a także niewielką liczbę poszczególnych zdarzeń.

Według autorów, leczenie biologiczne wiąże się z istotnie wyższym odsetkiem działań niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania badania, a także nawrotu gruźlicy. W szczególności stosowanie adalimumabu i infliksymabu związane jest z istotnie wyższym odsetkiem działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem kontrolnym, terapia certolizumabem pegol wiązała się z istotnie częstszym występowaniem poważnych infekcji w porównaniu do kontroli, a infliksymab był związany z istotnie częstszym w porównaniu do kontroli występowaniem działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania.

Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy poszczególnymi terapiami. Stosowanie abataceptu i anakinry wiązało się z istotnie niższym odsetkiem poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi lekami biologicznymi. Poważne zdarzenia niepożądane występowały istotnie rzadziej podczas terapii abataceptem w porównaniu do terapii certolizumabem pegol, etanerceptem,

infliksymbem, rytuksymbem, tocilizumabem, a stosowanie anakinry wiązało się z istotnie rzadszym występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią certolizumabem pogol, etanerceptem i infliksymbem.

Pacjenci stosujący abatacept istotnie rzadziej niż pacjenci przyjmujący infliksymb i tocilizumab zapadali na poważne infekcje. Stosowanie certolizumabu pegol było związane z częstszym występowaniem poważnych infekcji w porównaniu z etanerceptem, adalimumabem, abataceptem, anakinrą, golimumabem, infliksymbem i rytuksymbem. Cztery leki biologiczne, abatacept, adalimumab, etanercept i golimumab wiązały się z istotnie rzadszym niż infliksymb odsetkiem rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych. Podczas stratyfikacji na jednostki chorobowe, wśród pacjentów z ZZSK przyjmujących leki biologiczne istotnie częściej w porównaniu do tych przyjmujących kontrolę występowały zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.

Ze względu na brak badań *head-to-head* autorzy przeprowadzili porównania pośrednie. Wymagało to założenia, że badania włączone do przeglądu są do siebie zbliżone w zakresie metodologii i wyjściowej charakterystyki pacjentów, pomimo że w rzeczywistości włączone do przeglądu prace były heterogeniczne i różniły się między sobą analizowaną populacją, wcześniejszymi terapiami, jednoczesnym przyjmowaniem LMPCh, czasem trwania choroby i dawką leku. Autorzy przeprowadzili porównanie skorygowane o dawkę, a także metaanalizę stratyfikowaną. Autorzy nie znaleźli dowodów na niespójność w większości porównań pośrednich, jednak sugerują ostrożną interpretację tych wyników. Spośród ograniczeń, autorzy wymienili także zbyt małą liczbę niektórych zdarzeń niepożądanych, co nie pozwoliło na przeprowadzenie znaczącego porównania pośredniego i metaanalizy. Do opracowania włączono jedynie randomizowane badania kliniczne i ich otwarte kontynuacje. Długoterminowe badania obserwacyjne, dane z rejestrów pozwoliłyby na bardziej realistyczne oszacowanie ryzyka związanego ze stosowaniem leków biologicznych, jednak takie rozwiązanie również niesie ze sobą pewne ograniczenia.

Według autorów przeglądu, istnieje konieczność przeprowadzenia długoterminowych badań oceniających bezpieczeństwo, pozwalających na porównanie dostępnych leków biologicznych.

5.2 MIZS

████████████████████

Celem przeglądu systematycznego ██████████ było porównanie pośrednie leków biologicznych stosowanych w terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Przeszukano bazy PubMed, Embase i Cochrane. Przeszukiwanie objęło okres do stycznia 2012 włącznie. W celu zidentyfikowania nieopublikowanych prób klinicznych przeszukano bazę clinicaltrials.gov oraz abstrakty z międzynarodowych konferencji reumatologicznych. Uzyskano dane dotyczące skuteczności klinicznej ze wszystkich dostępnych randomizowanych badań z grupą kontrolną, w których stosowano leczenie biologiczne. Przeprowadzono pośrednie porównania między lekami metodą Buchera, ale tylko wówczas, gdy badania były porównywalne pod względem projektu oraz charakterystyki pacjentów związanej z wynikami leczenia.

Zidentyfikowano 17 prac opisujących 11 randomizowanych badań z grupą kontrolną (w tym jedno badanie porównujące abatacept z placebo – Ruperto 2011). W badaniu porównywano abatacept z placebo w populacji pacjentów z MIZS po niepowodzeniu stosowania DMARD, w tym inhibitorów TNF-alfa (30% pacjentów wcześniej leczonych nieskutecznie inhibitorem TNF-alfa). Dowody dla pozostałych leków, w tym adalimumabu i etanerceptu pochodziły z badań, w których leki te stanowiły wyłącznie pierwszą linię leczenia biologicznego.

Na podstawie porównywalności badań, sześć badań pogrupowano w dwie sieci dowodów. Sieć 1 objęła badania dotyczące odstawiania leku, oceniające etanercept, adalimumab i abatacept w wielostawowym przebiegu MIZS. Porównania pośrednie nie wykazały istotnych różnic w krótkoterminowej skuteczności. Sieć 2 pośrednio porównywała badania o paralelnym projekcie oceniające anakinrę, tocilizumab i kanakinumab w uogólnionym MIZS. Nie zidentyfikowano różnic w skuteczności leków.

Ze względu na niewielką liczbę włączonych badań i obserwowane różnice pomiędzy nimi, nie można wyciągnąć żadnych pewnych wniosków na temat porównawczej skuteczności pośrednio porównywanych leków biologicznych.

████████████████████

Celem przeglądu systematycznego ██████████ była ocena efektywności i bezpieczeństwa leków modyfikujących przebieg choroby w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym lub innymi biologicznymi LMPCh w terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Autorzy przeglądu przeszukiwali bazy Medline (1966 – grudzień 2010) i EMBASE (1947 – grudzień 2010), a także abstrakty konferencyjne American College of Rheumatology

(ACR), European League Against Rheumatism i Pediatric Academic Societies z lat 2008 i 2009. Wyszukiwano jedynie prace opublikowane w języku angielskim.

Dla abataceptu zidentyfikowano jedno, dobrej jakości badanie Ruperto 2008 spełniające kryteria włączenia (badanie zakwalifikowane również przez autorów niniejszego przeglądu). W badaniu porównywano abatacept z placebo w populacji pacjentów z MIZS po niepowodzeniu stosowania LMPCh, w tym inhibitorów TNF-alfa (30% pacjentów wcześniej leczonych nieskutecznie inhibitorem TNF-alfa). Podczas 6-miesięcznej fazy zaślepionej zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w liczbie aktywnych stawów (4,4 w grupie abataceptu vs 6 w grupie placebo; $p=0,02$), ocenie CHAQ (0,8 vs 0,7; $p=0,04$), ogólnej ocenie według lekarza (14,7 vs 12,5; $p<0,01$) oraz odpowiedzi ACR Pedi 90 (40% w grupie abataceptu vs 16% w grupie placebo; $p<0,01$).

Dowody dla pozostałych leków, w tym adalimumabu i etanerceptu pochodziły z badań, w których leki te stanowiły wyłącznie pierwszą linię leczenia biologicznego. Dla adalimumabu autorzy przeglądu zidentyfikowali badanie Lovell 2008, a dla etanerceptu badania Lovell 2000 i Smith 2005. Zidentyfikowane badania zostały wykluczone z niniejszej analizy ze względu na brak wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Autorzy przeglądu zidentyfikowali dowody dla LMPCh o różnych mechanizmach działania (abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, immunoglobuliny, tocilizumab) w porównaniach z różnymi komparatorami i różnym czasem obserwacji, co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie.

██████████
Przeгляд systematyczny ██████████ miał na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w leczeniu wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Przeszukano bazy danych Medline, EMBASE, Cochrane oraz bazy agencji oceny technologii medycznych International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) i Centre for Reviews and Dissemination. Przeglądano publikacje z okresu pomiędzy rokiem 2000 a wrześniem 2012 opisujące kontrolowane randomizowane badania kliniczne (RCT), badania kontrolowane bez randomizacji oraz badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Włączono badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu, abataceptu, anakinry i rytuksymabu.

W przypadku abataceptu zidentyfikowano jedno RCT wysokiej jakości, trwające 21 miesięcy – publikacja Ruperto 2008. W badaniu porównywano abatacept z placebo w populacji pacjentów z MIZS po niepowodzeniu stosowania DMARD, w tym inhibitorów TNF-alfa (30% pacjentów wcześniej leczonych nieskutecznie inhibitorem TNF-alfa). Po zakończeniu pierwszej fazy badania 123 pacjentów (65%) odpowiedziało

na leczenie zgodnie z ACR Pedi 30, w tym 82% wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa. Z powodu braku skuteczności fazę otwartą przerwało 20 pacjentów (11%). Podczas fazy randomizowanej odpowiedź ACR Pedi 70 uzyskało 32 pacjentów (53%) z grupy abataceptu i 19 pacjentów (31%) z grupy placebo. W fazie randomizowanej przerwanie badania następowało zawsze z powodu nieskuteczności leczenia (wyjątkiem był jeden pacjent). Pacjenci, którzy przerywali leczenie z powodu zaostrzenia choroby, kończyli fazę randomizowaną i przechodzili do fazy przedłużonej, podobnie jak pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w fazie *lead-in*. Podczas fazy przedłużonej 38 pacjentów (63%) otrzymujących kontynuację leczenia abataceptem osiągnęło odpowiedź ACR Pedi 70, a 22 pacjentów (37%) osiągnęło status choroby nieaktywnej. Spośród pacjentów, którzy weszli do fazy przedłużonej z ramienia placebo lub z fazy *lead-in* odpowiedź ACR Pedi 70 osiągnęło odpowiednio 56% i 28% osób. W czasie fazy randomizowanej poważne infekcje raportowano u 2 pacjentów w grupie placebo.

Dowody z badań RCT dla pozostałych leków, w tym adalimumabu i etanerceptu pochodziły z badań, w których leki te stanowiły wyłącznie pierwszą linię leczenia biologicznego. Dla adalimumabu autorzy przeglądu zidentyfikowali badanie Lovell 2008, a dla etanerceptu badania Lovell 2000, Horneff 2009, Giannini 2009 i Wallace 2012. Zidentyfikowane badania zostały wykluczone z niniejszej analizy ze względu na brak wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Wśród badań niekontrolowanych dla abataceptu zidentyfikowano wyniki fazy przedłużonej badania Ruperto 2008. Dla adalimumabu włączono badanie Trachana 2011, w którym 35% pacjentów było wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa, jednak wyniki zostały przedstawione łącznie. Zidentyfikowano również 18 niekontrolowanych badań prospektywnych dla etanerceptu, które nie spełniają kryteriów włączenia zdefiniowanych przez autorów niniejszego przeglądu. W badaniach Mori 2011, Papsdorf 2011, Southwood 2011, Zuber 2011, Otten 2010, Halbig 2009, Horneff 2008, Prince 2009, Lovell 2008, Lovell 2006, Nielsen 2008, Mori 2005, Horneff 2004, Quartier 2003, Lovell 2003 oceniano populację, w której był brak wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa). W badaniu Sevcic 2011 tylko 15% pacjentów było wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa, jednak wyniki zostały przedstawione łącznie.

6 Analiza wyników badań pierwotnych – RZS

6.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano w niniejszym przeglądzie pod względem wpływu badanego leku na następujące punkty końcowe:

- ACR20;
- ACR50;
- ACR70;
- remisja EULAR (DAS28);
- odpowiedź EULAR (DAS28);
- redukcja DAS28 mierzona za pomocą CRP;
- redukcja DAS28 mierzona za pomocą ESR;
- HAQ-DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki;
- HAQ-DI – średnia zmiana;
- CRP – średnia zmiana;
- skala Sharpa (kryterium radiologicznej poprawy).

6.1.1 1. linia leczenia

W niniejszym rozdziale analizowano skuteczność terapii w badaniach, które dotyczyły zastosowania badanego leku biologicznego u pacjentów po niepowodzeniu metotreksatu, u których nie stosowano uprzednio żadnego leczenia biologicznego.

W analizie zastosowano podział ze względu na czas obserwacji:

- 12-18 tydzień;
- 22-30
- 52-54 tydzień.

Taki podział ma na celu redukcję ryzyka popełnienia błędu systematycznego oraz uzyskanie jak najbardziej wiarygodnych porównań.

W przypadku leków, których charakterystyka produktu leczniczego dopuszcza stosowanie zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z metotreksatem, wyniki analizowano osobno dla obu tych grup, jak również łącznie.

6.1.1.1 ACR20

6.1.1.1.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.1.1.1 12 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 12 tygodniu oceniano w pracach porównujących abatacept

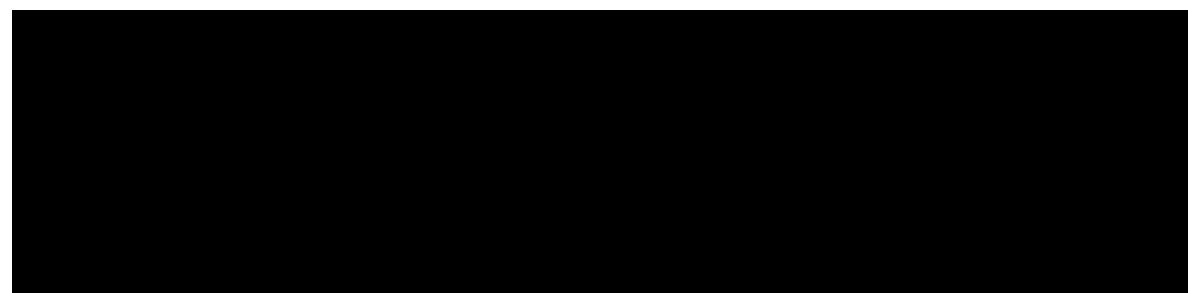
[Redacted text]

- patrz tabela poniżej.

Tabela 13. ACR20 – abatacept vs – 12 tydzień.

	Abatacept		Metotreksat		p	OR	95% CI
	n	%	n	%			
Uzyskanie odpowiedzi ACR20	10	100	10	100	1	1	0,00-1,00
Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 12 tygodniu	10	100	10	100	1	1	0,00-1,00
Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 12 tygodniu (w tym:)							
- bez konieczności podania metotreksatu	10	100	10	100	1	1	0,00-1,00
- z koniecznością podania metotreksatu	10	100	10	100	1	1	0,00-1,00
Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 12 tygodniu (w tym:)							
- bez konieczności podania metotreksatu	10	100	10	100	1	1	0,00-1,00
- z koniecznością podania metotreksatu	10	100	10	100	1	1	0,00-1,00

Rysunek 1. ACR20 – abatacept vs – 12 tydzień.



6.1.1.1.1.2 24-28 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 oceniano

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

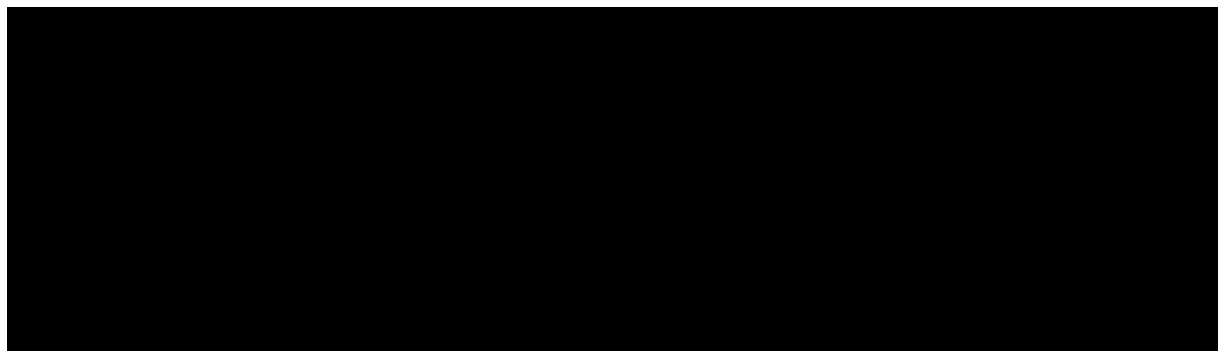
[REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 14. ACR20 – abatacept vs [REDACTED] – 24-28 tydzień.

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	T	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rysunek 2. ACR20 – abatacept vs [REDACTED] – 24-28 tydzień.



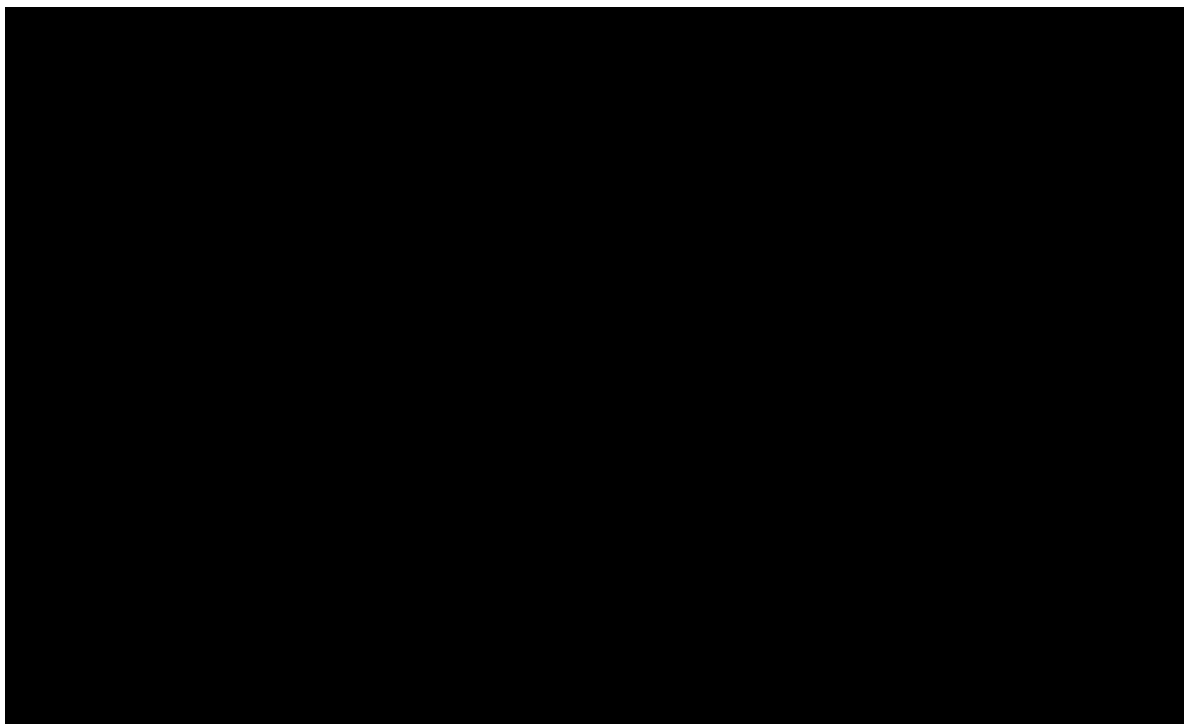
6.1.1.1.3 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji [REDACTED]

[REDACTED]

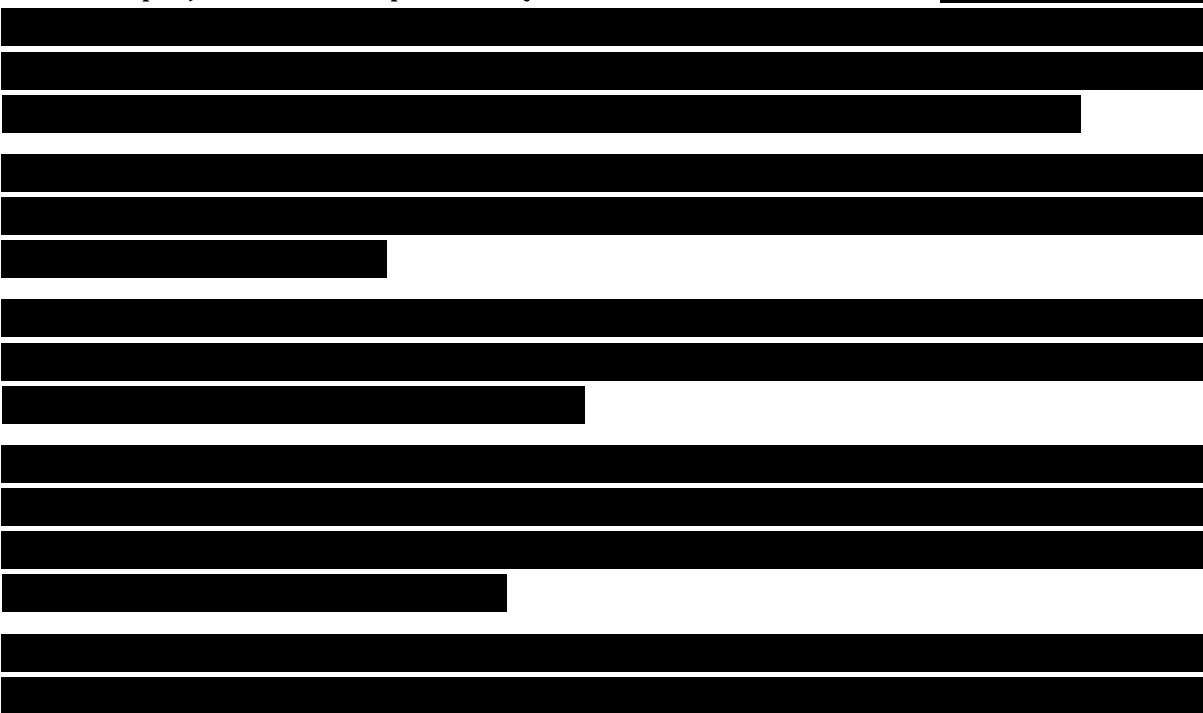
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Rysunek 3. ACR20 – [redacted] – 12 tydzień.



6.1.1.1.2.2 24-26 tydzień

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w oceniano w [redacted]

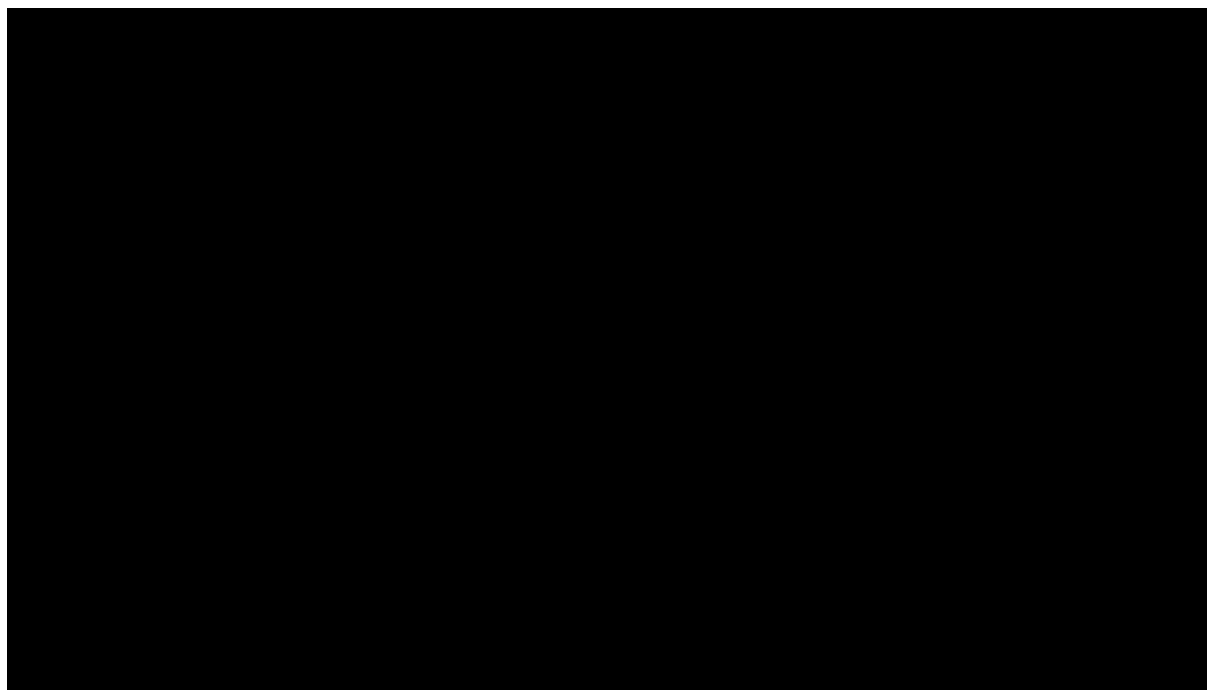


[redacted] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 17. ACR20 – [redacted] – 24-26 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 4. ACR20 – [redacted] – 24-26 tydzień.



6.1.1.1.2.3 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji badania [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 18. ACR20 – [redacted] – 52 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.1.1.3 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.1.3.1 14-16 tydzień

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

[redacted] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 19. ACR20 – [redacted] – 14-16 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 5. ACR20 – [REDACTED] – 14-16 tydzień.



6.1.1.1.3.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 24 tygodniu oceniano dsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 był [REDACTED]

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

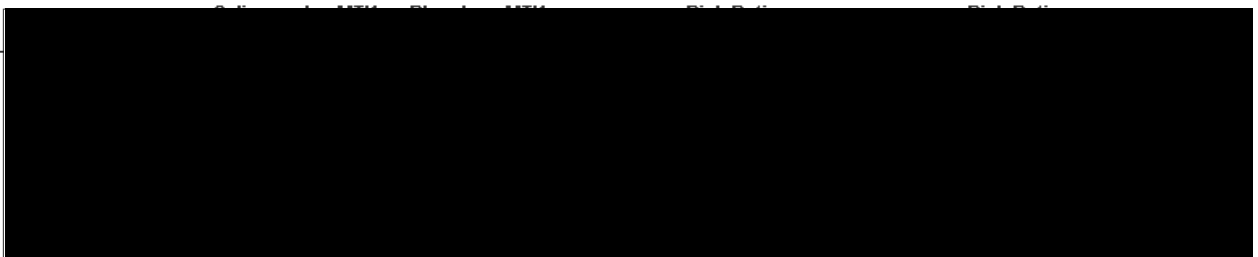
patrz tabela i rysunek poniżej.

[REDACTED]

Tabela 20. ACR20 – [REDACTED] – 24 tydzień.

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

Rysunek 6. ACR20 – [REDACTED] – 24 tydzień.



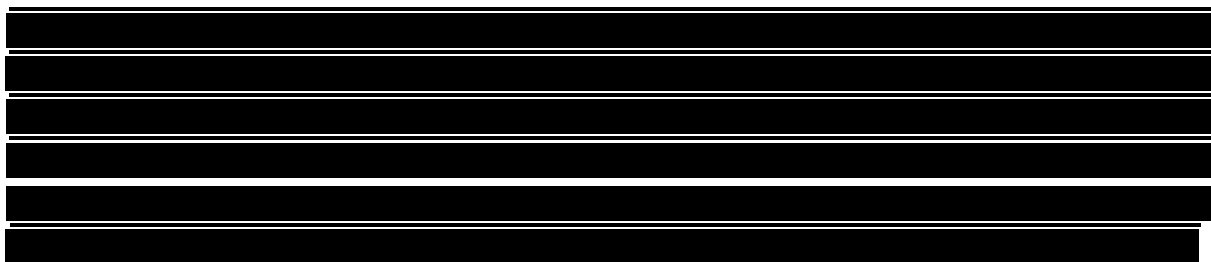
6.1.1.1.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii

6.1.1.1.4.1 12 tydzień

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12 tygodniu obserwacji oceniano [redacted]



The table content is completely redacted with black bars.



The table content is completely redacted with black bars.



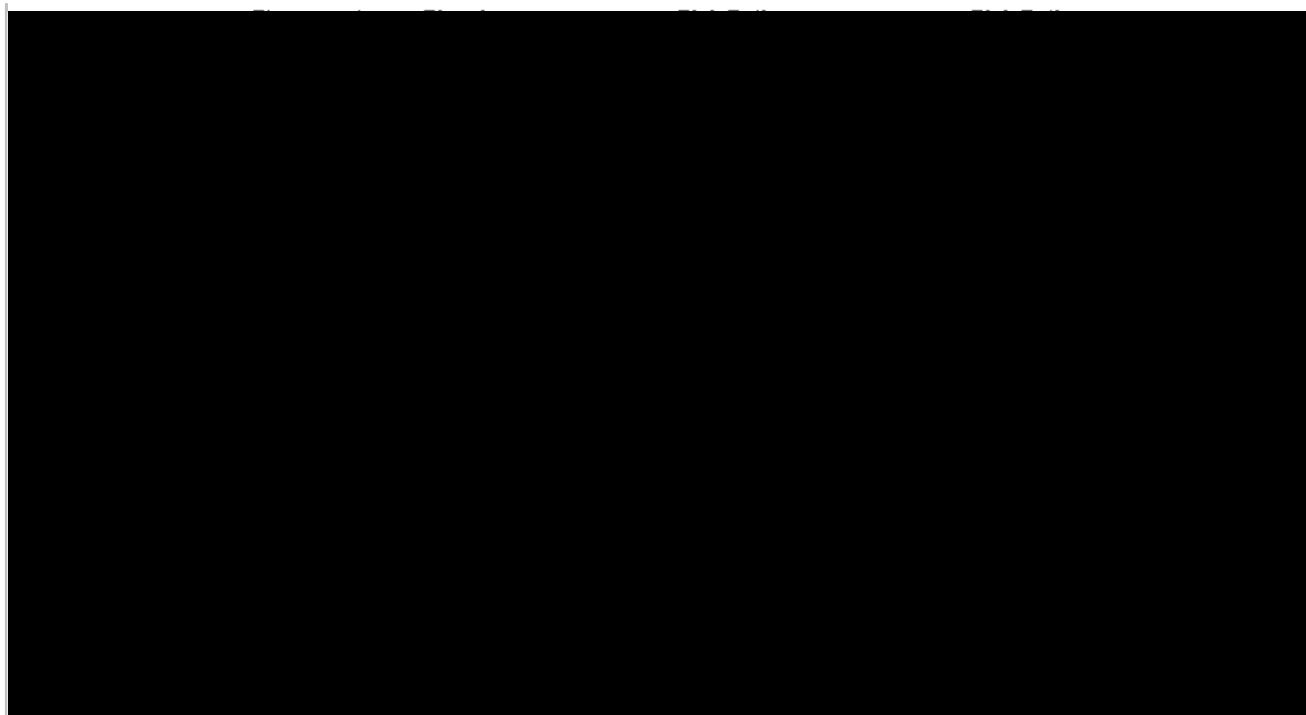
The table content is completely redacted with black bars.

[redacted] patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 21. ACR20 – [redacted] 12 tydzień.

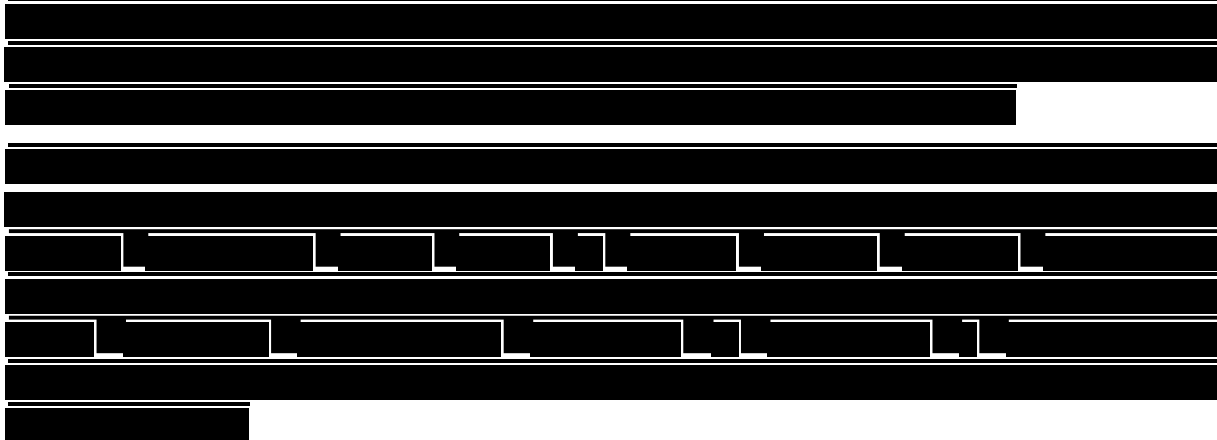
[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 7. ACR20 – [redacted] – 12 tydzień.



6.1.1.1.4.2 24 tydzień

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24 tygodniu obserwacji oceniano

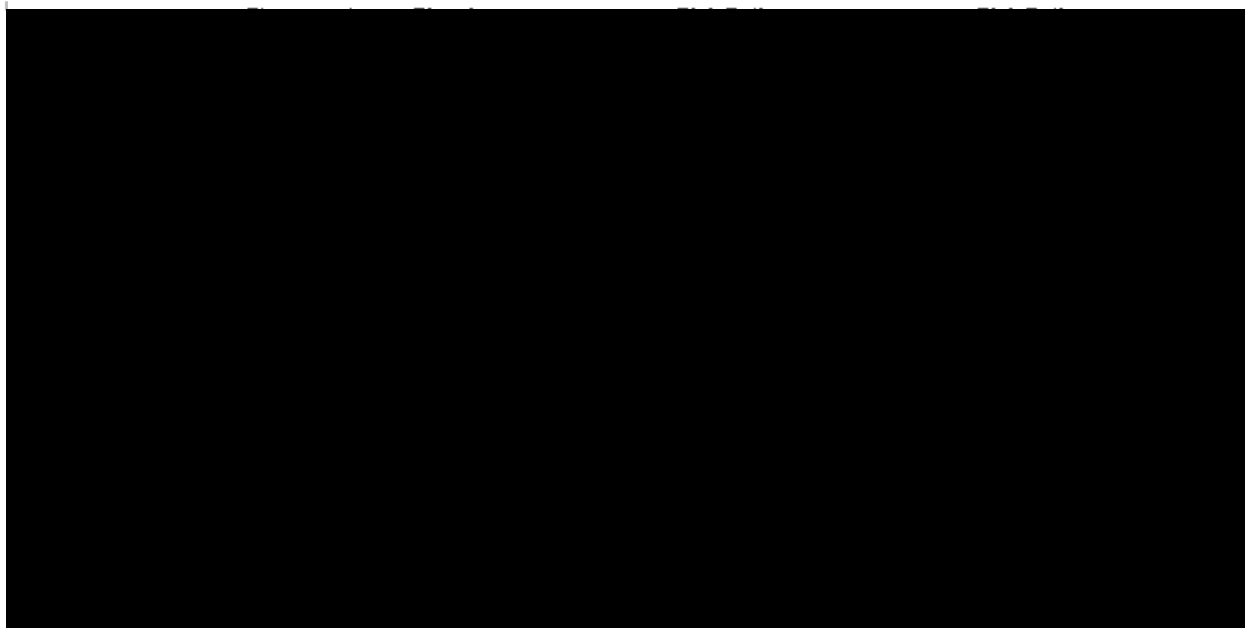


– patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 22. ACR20 – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 8. ACR20 – [redacted] – 24 tydzień.



6.1.1.1.5 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.1.5.1 14-18 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 14-18 tygodniu oceniano [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

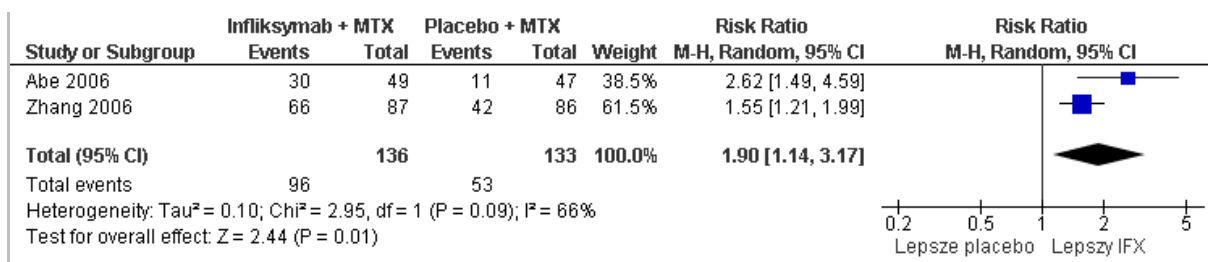
[redacted]

[redacted] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 23. ACR20 – [redacted] – 14-18 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 9. ACR20 – [REDACTED] – 14-18 tydzień.



6.1.1.1.5.2 22-30 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 oceniano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 24. ACR20 – [REDACTED] – 22-30 tydzień.

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

Rysunek 10. ACR20 – ██████████ – 22-30 tydzień.



6.1.1.1.5.3 54 tydzień

W badaniu ██████████
██████████
██████████
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 25. ACR20 – ██████████ – 54 tydzień.

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

**6.1.1.1.6 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████
w skojarzeniu z metotreksatem**

6.1.1.1.6.1 12 tydzień

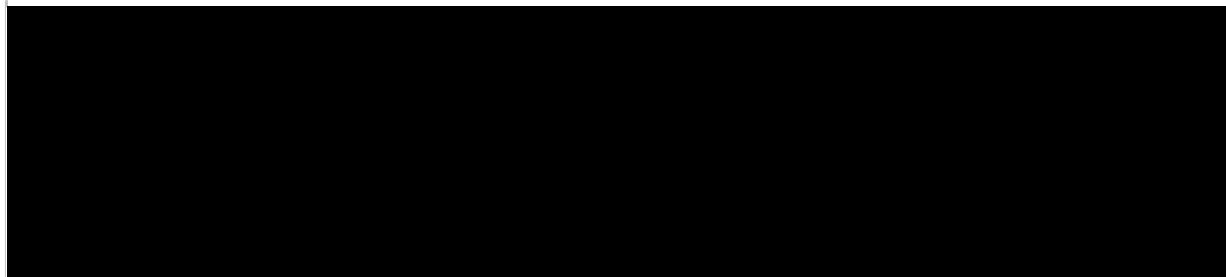
Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 12 tygodniu oceniano ██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 26. ACR20 – [redacted] – 12 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 11. ACR20 – [redacted] – 12 tydzień.



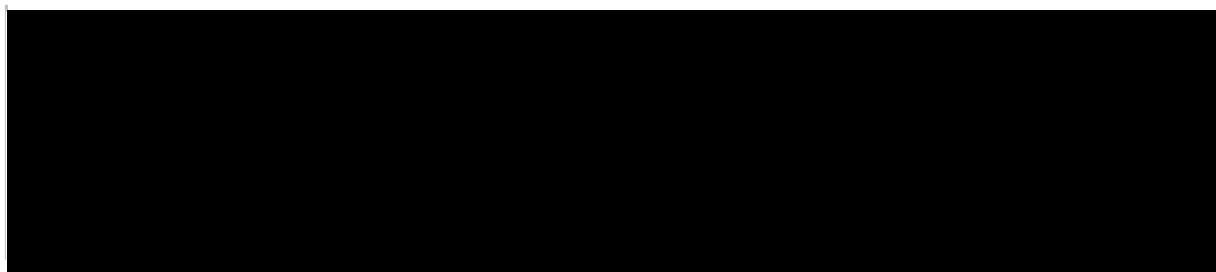
6.1.1.1.6.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 24 tygodniu oceniano w [redacted] [redacted]
 [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
 [redacted]
 [redacted] – patrz tabela i rycina poniżej.

Tabela 27. ACR20 – [REDACTED] – 24 tydzień.

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

Rysunek 12. ACR20 – [REDACTED] – 24 tydzień.



6.1.1.1.6.3 52 tydzień

W badaniu [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 28. ACR20 – [REDACTED] – 52 tydzień.

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

6.1.1.1.7 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.1.7.1 12-16 tydzień

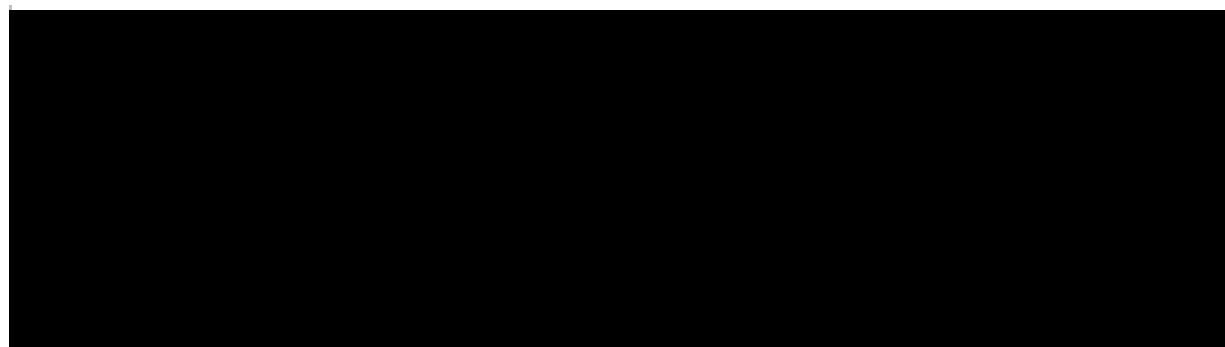
Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 12-16 tygodniu oceniano [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted] - patrz tabela

i rysunek poniżej.

Tabela 29. ACR20 – [redacted] – 12-16 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 13. ACR20 – [redacted] – 12-16 tydzień.



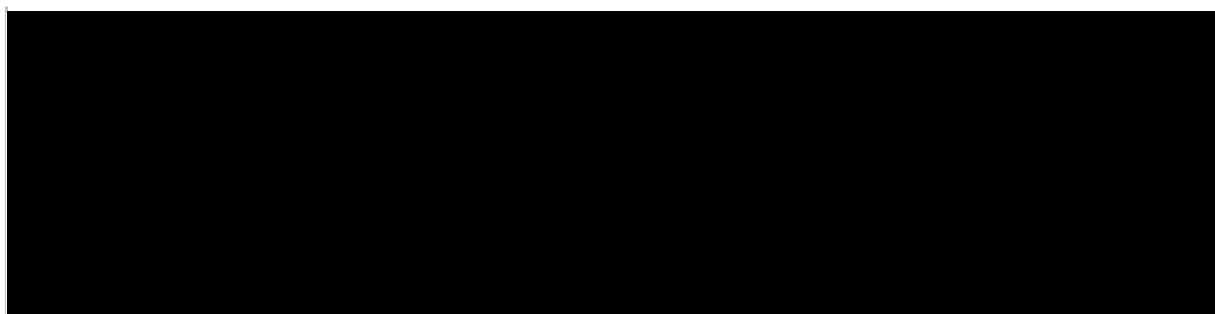
6.1.1.1.7.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 24 tygodniu oceniano [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela i rycina poniżej.

Tabela 30. ACR20 – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 14. ACR20 – [redacted] – 24 tydzień.



6.1.1.1.7.3 52 tydzień

W badaniu [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 31. ACR20 - ██████████ - 52 tydzień.

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

6.1.1.1.8 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.1.8.1 12 tydzień

W badaniu ██████████
 ██████████
 ██████████ - patrz tabela poniżej.

Tabela 32. ACR20 - abatacept vs ██████████ - 12 tydzień.

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

6.1.1.1.8.2 28 tydzień

W badaniu ██████████
 ██████████
 ██████████ - patrz tabela poniżej.

Tabela 33. ACR20 - abatacept vs ██████████ - 28 tydzień.

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

6.1.1.1.8.3 52 tydzień

W badaniu ██████████
 ██████████

[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 34. ACR20 – abatacept vs [REDACTED] – 52 tydzień.

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

6.1.1.1.9 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.1.9.1 28 tydzień

W 28 tygodniu obserwacji badania [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 35. ACR20 – abatacept vs [REDACTED] – 28 tydzień.

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

6.1.1.1.9.2 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji badania [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 36. ACR20 – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.2 ACR50

6.1.1.2.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.2.1.1 12 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 12 tygodniu oceniano ██████

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

██████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 37. ACR50 – abatacept vs ██████ – 12 tydzień.

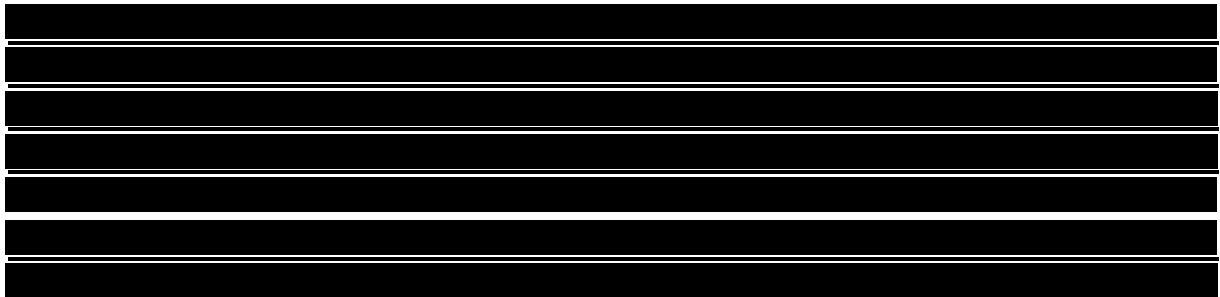
██████	██████		██████		██████	██████	██████
	█	██████	█	██████			
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████				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

Rysunek 15. ACR50 – abatacept vs ██████ – 12 tydzień.



6.1.1.2.1.2 24-28 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 oceniano w ██████



██████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 38. ACR50 – abatacept vs ██████ – 24-28 tydzień.

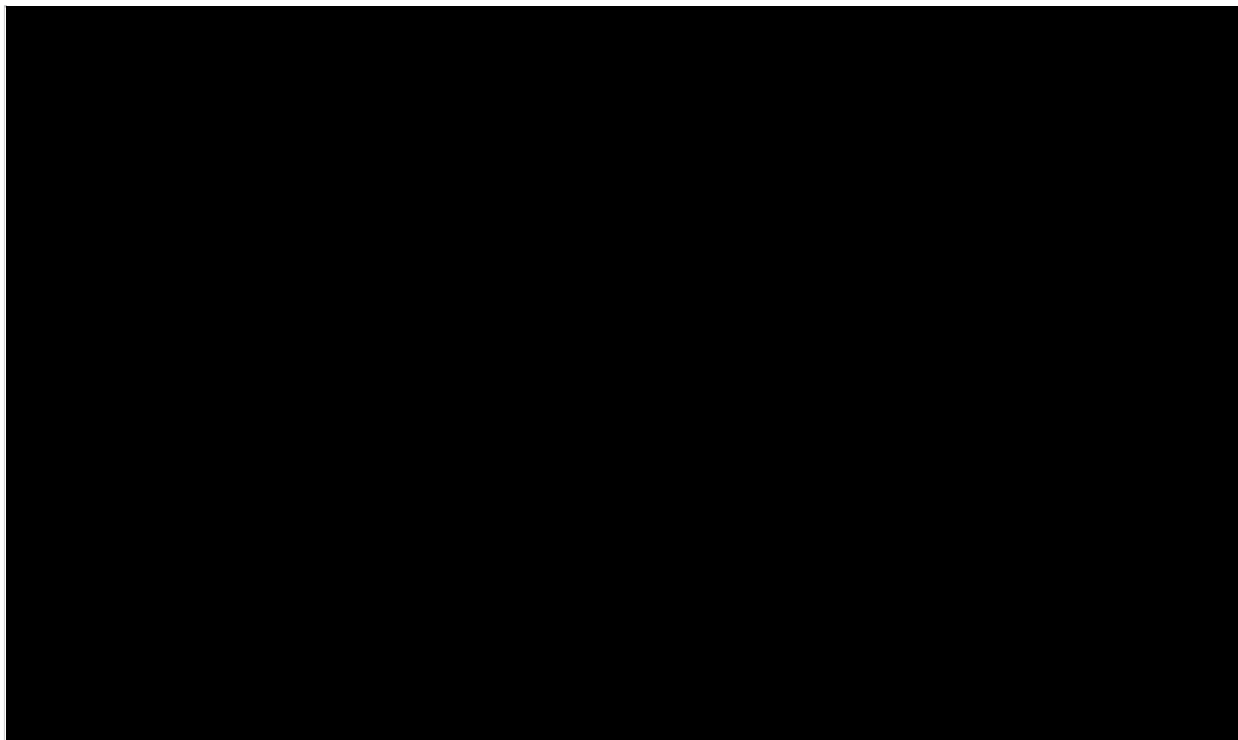
██████	██████		██████		██████	██████	██████
	██████	██████	██████	██████			
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████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

patrz tabela i rysunek poniżej.

- patrz tabela i rycina poniżej.

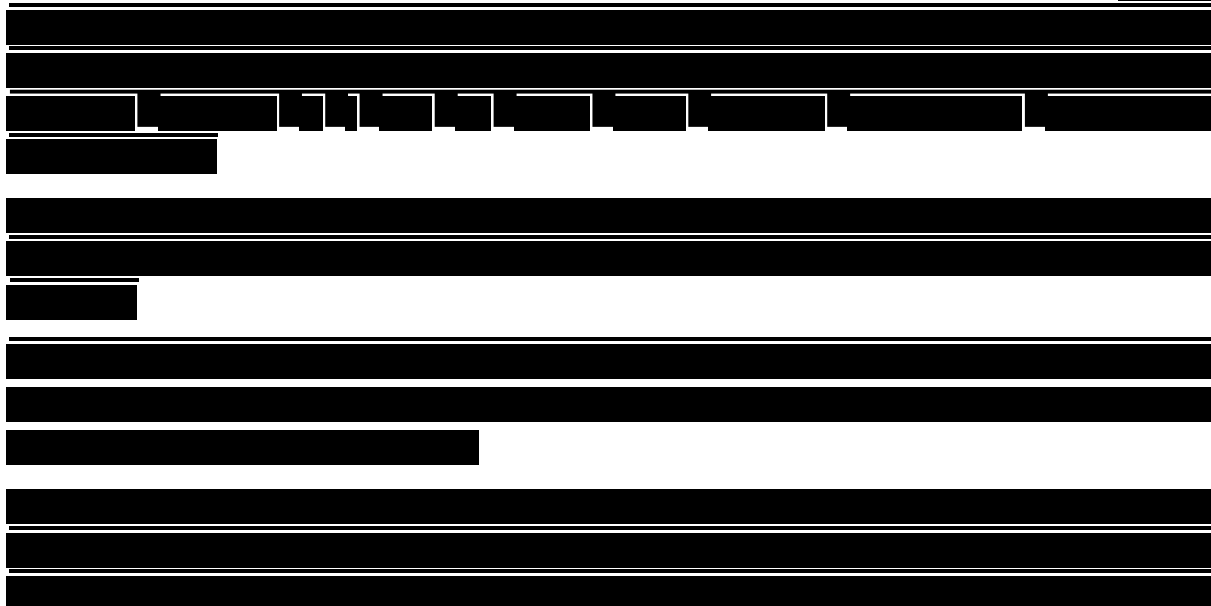
Tabela 40. ACR50 - - 12 tydzień.

Rysunek 17. ACR50 – [redacted] – 12 tydzień.



6.1.1.2.2.2 24-26 tydzień

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24-26 tygodniu badania oceniano w [redacted]



patrz tabela i rysunek poniżej.

[REDACTED]

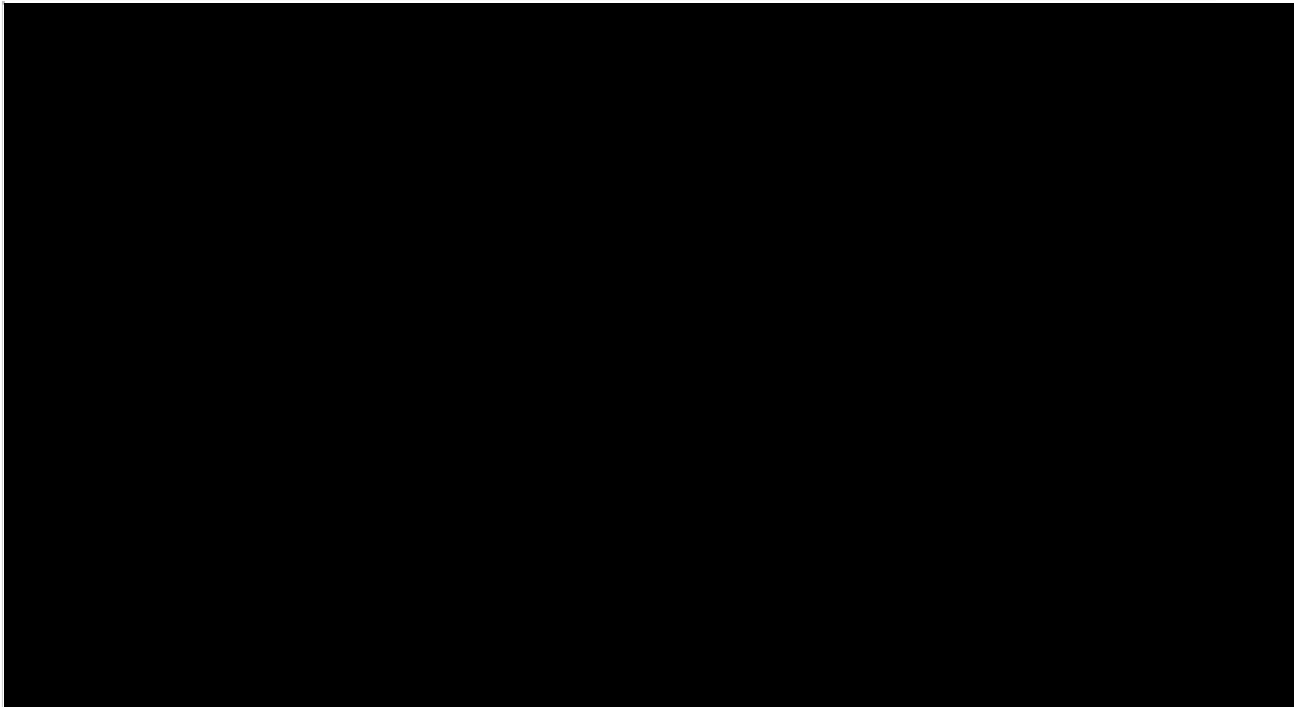
[REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 41. ACR50 - [REDACTED] - 24-26 tydzień.

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

Rysunek 18. ACR50 – [redacted] – 24-26 tydzień.



6.1.1.2.2.3 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji badania [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela
poniżej.

Tabela 42. ACR50 – [redacted] – 52 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.1.2.3 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

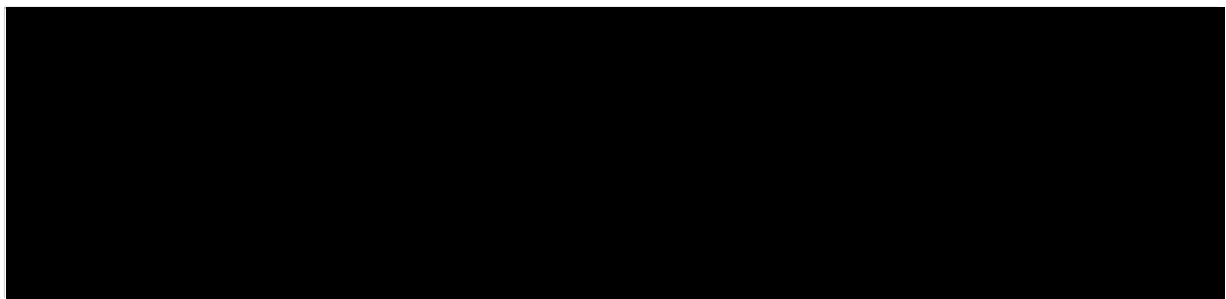
6.1.1.2.3.1 14-16 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 14-16 tygodniu oceniano [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 43. ACR50 – [redacted] – 14-16 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 19. ACR50 – [redacted] – 14-16 tydzień.



6.1.1.2.3.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu oceniano w [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted] - patrz tabela i rycina poniżej.

Tabela 44. ACR50 - [redacted] - 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 20. ACR50 - [redacted] - 24 tydzień.



6.1.1.2.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii

6.1.1.2.4.1 12 tydzień

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12 tygodniu obserwacji oceniano
 [redacted]
 [redacted]

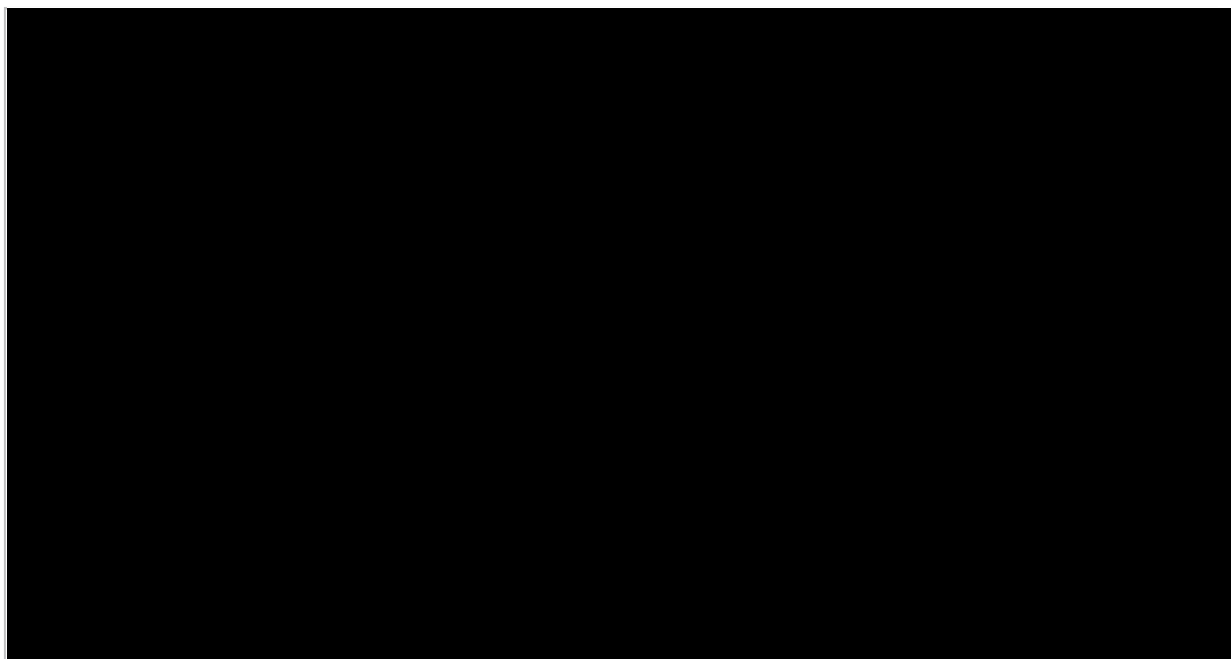
[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

- patrz tabela i rycina poniżej.

Tabela 45. ACR50 – [Redacted] – 12 tydzień.

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

Rysunek 21. ACR50 – [redacted] – 12 tydzień.



6.1.1.2.4.2 24 tydzień

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24 tygodniu obserwacji oceniano [redacted]

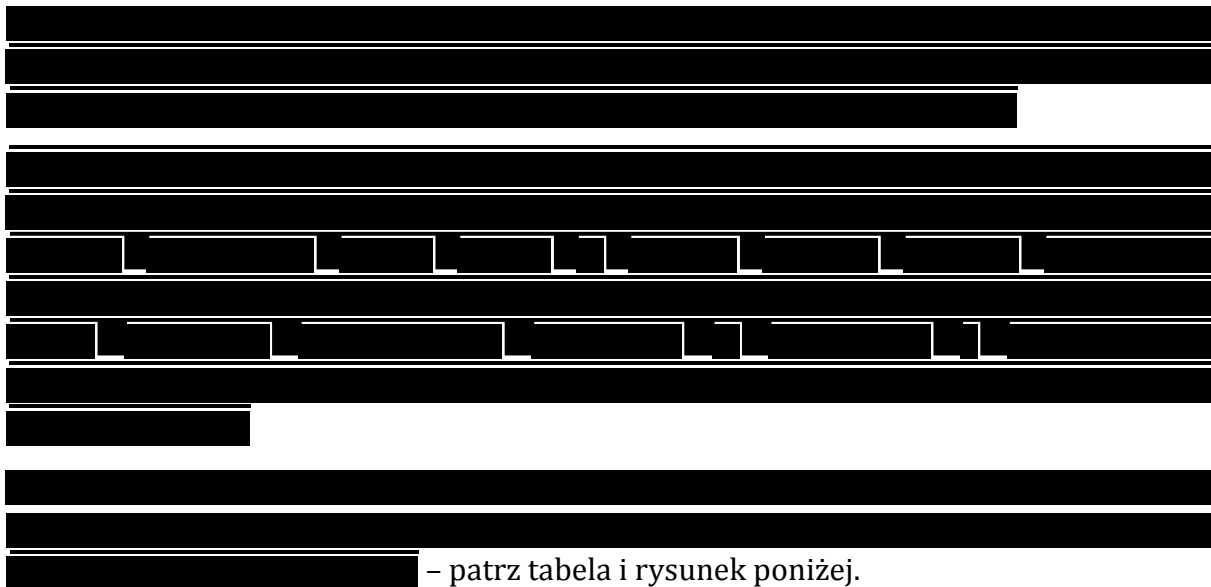
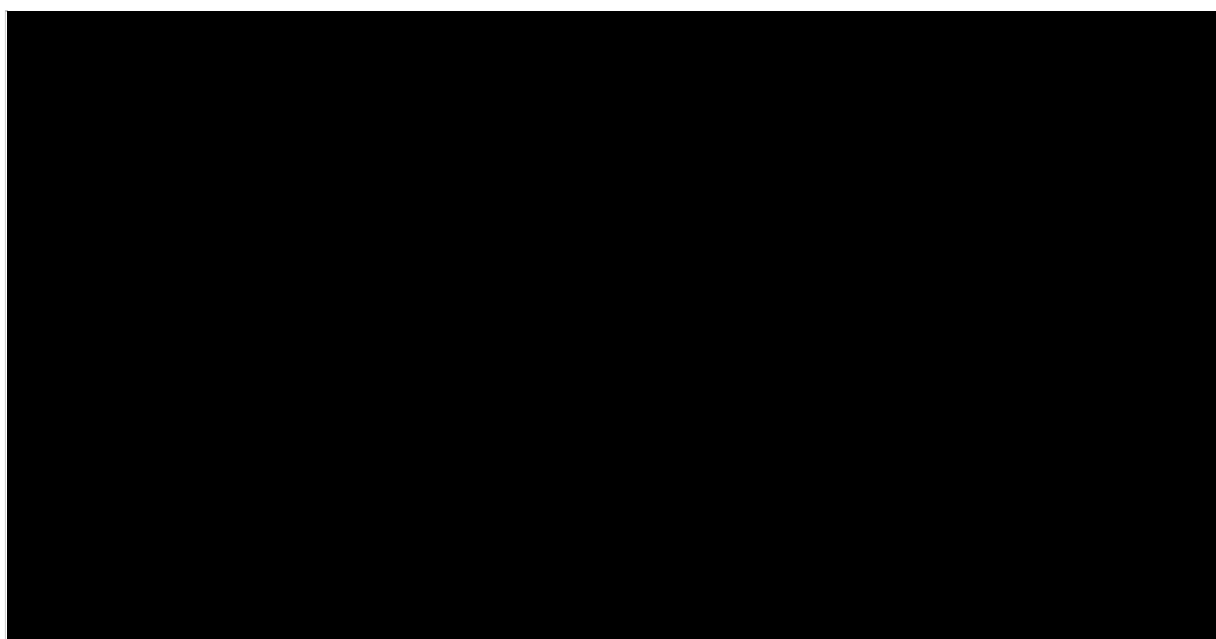


Tabela 46. ACR50 – ██████████ – 24 tydzień.

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

Rysunek 22. ACR50 – ██████████ – 24 tydzień.



6.1.1.2.5 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.2.5.1 14-18 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 14-18 tygodniu oceniano w ██████████
 ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

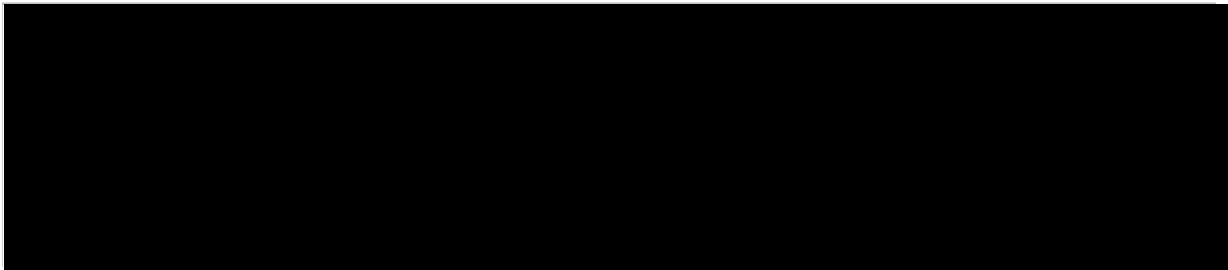
[Redacted text]

[Redacted text] – patrz tabela i rycina poniżej.

Tabela 47. ACR50 – [Redacted] – 14-18 tydzień.

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

Rysunek 23. ACR50 – [Redacted] – 14-18 tydzień.



6.1.1.2.5.2 22-30 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 22-30 tygodniu oceniano [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

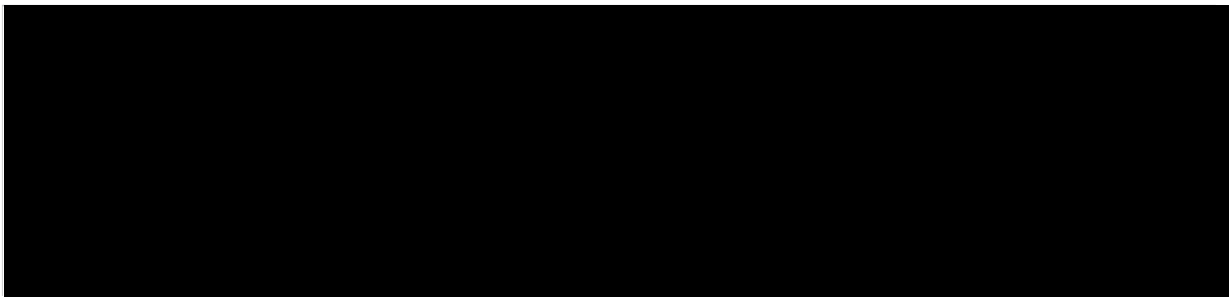
[Redacted text]

[redacted] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 48. ACR50 – [redacted] – 22-30 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 24. ACR50 – [redacted] – 22-30 tydzień.



6.1.1.2.5.3 54 tydzień

W badaniu [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 49. ACR50 – [redacted] – 54 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted]
[redacted]

6.1.1.2.6.1 12 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 12 tygodniu oceniano [redacted]

[redacted table content]

[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 50. ACR50 – [redacted] – 12 tydzień.

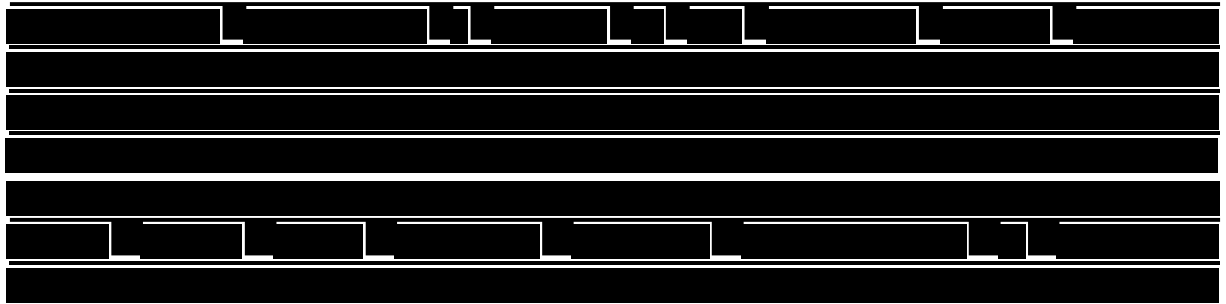
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 25. ACR50 – [redacted] – 12 tydzień.



6.1.1.2.6.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu oceniano [redacted]

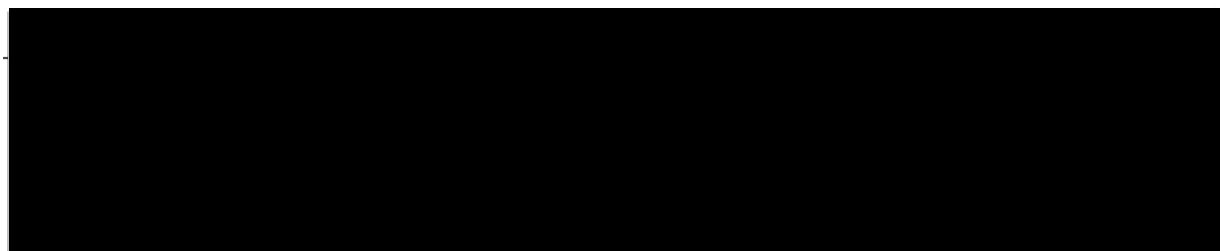


[redacted] – patrz tabela i rycina poniżej.

Tabela 51. ACR50 – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 26. ACR50 – [redacted] – 24 tydzień.



6.1.1.2.6.3 52 tydzień

W badaniu [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 52. ACR50 – [redacted] – 52 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.1.2.7 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.2.7.1 12-16 tydzień

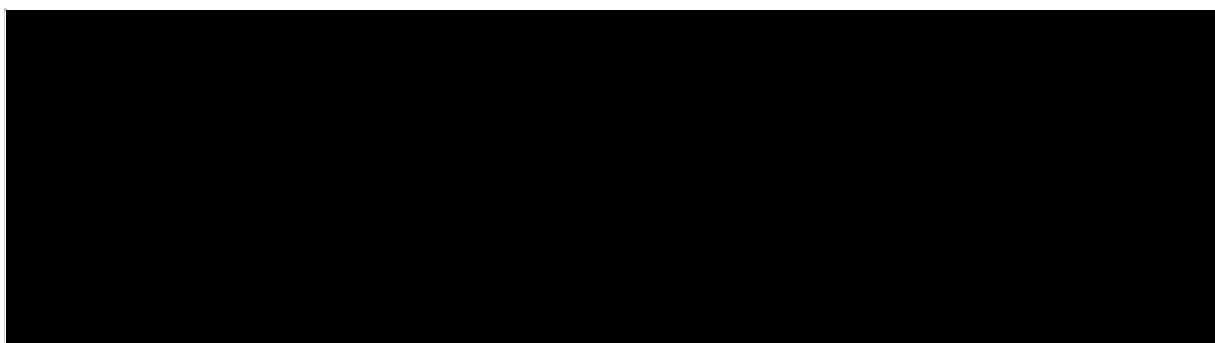
Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 12-16 tygodniu oceniano [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela

i rysunek poniżej.

Tabela 53. ACR50 – [REDACTED] – 12-16 tydzień.

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

Rysunek 27. ACR50 – [REDACTED] – 12-16 tydzień.



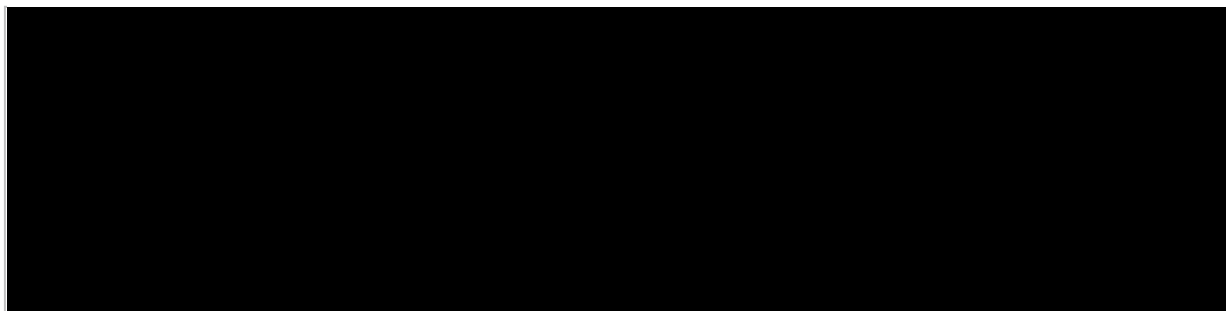
6.1.1.2.7.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu oceniano [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 54. ACR50 – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 28. ACR50 – [redacted] – 24 tydzień.



6.1.1.2.7.3 52 tydzień

W badaniu [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 55. ACR50 – [redacted] – 52 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**6.1.1.2.8 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED]
w skojarzeniu z metotreksatem**

6.1.1.2.8.1 12 tydzień

W badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 56. ACR50 – abatacept vs [REDACTED] – 12 tydzień.

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

6.1.1.2.8.2 28 tydzień

W badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 57. ACR50 – abatacept vs [REDACTED] – 28 tydzień.

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

6.1.1.2.8.3 52 tydzień

W badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 58. ACR50 – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

██████████	██████████		██████████		██████████	T
	█	██████████	█	██████████		
██████████	█	██████████	█	██████████	██████████	█

6.1.1.2.9 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.2.9.1 28 tydzień

W 28 tygodniu obserwacji ██████████
 ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 59. ACR50 – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.

██████████	██████████		██████████		██████████	T
	█	██████████	█	██████████		
██████████	█	██████████	█	██████████	██████████	█

6.1.1.2.9.2 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji badania ██████████
 ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 60. ACR50 – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

██████████	██████████		██████████		██████████	T
	█	██████████	█	██████████		
██████████	█	██████████	█	██████████	██████████	█

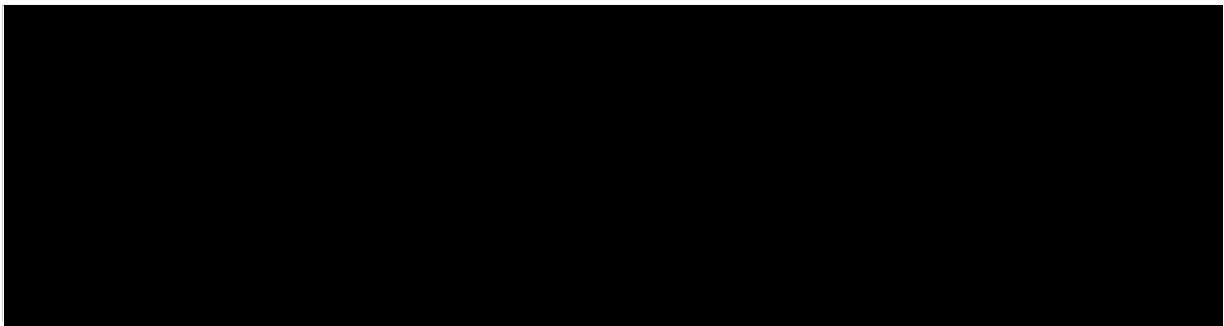
6.1.1.3.1.2 24-28 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 oceniano w [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 62. ACR70 – abatacept vs [redacted] – 24-28 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 30. ACR70 – abatacept vs [redacted] – 24-28 tydzień.



6.1.1.3.1.3 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji badania [redacted]
[redacted]

_____ – patrz tabela poniżej.

Tabela 63. ACR70 – abatacept vs _____ – 52 tydzień.

_____	_____		_____		_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____			
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

6.1.1.3.2 _____ w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii

6.1.1.3.2.1 12 tydzień

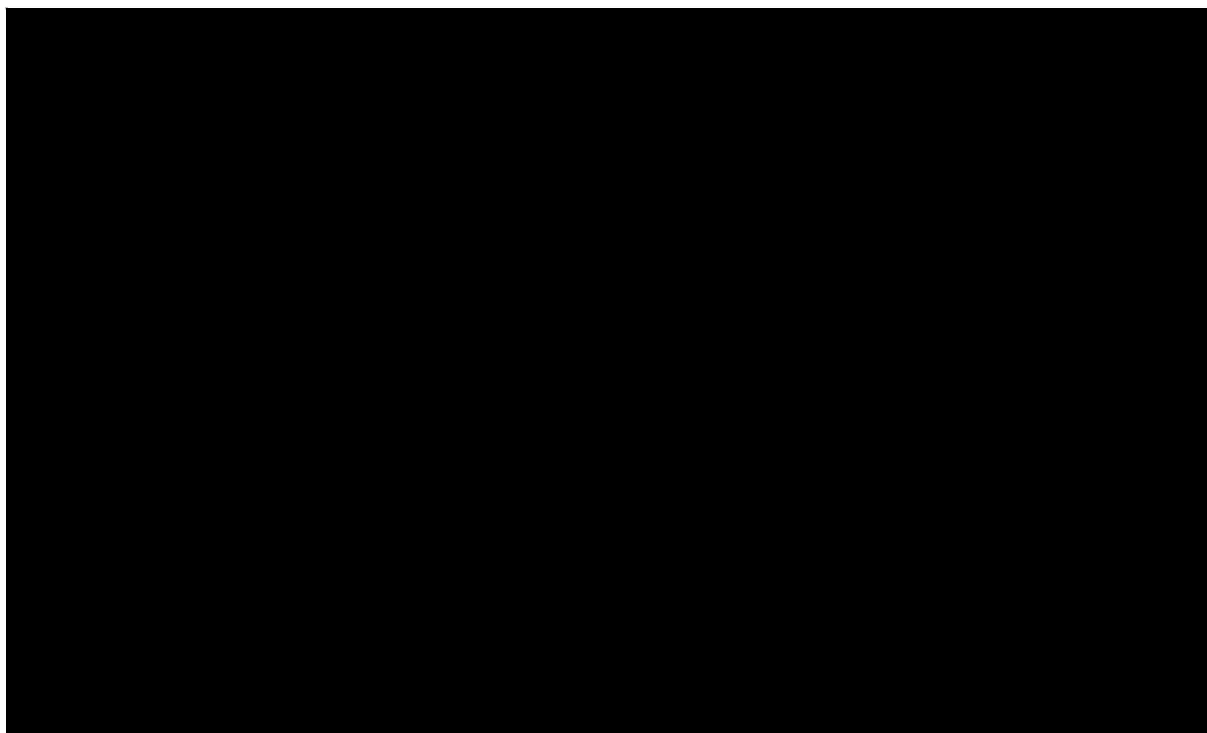
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12 tygodniu obserwacji oceniano _____

_____ – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 64. ACR70 – [REDACTED] – 12 tydzień.

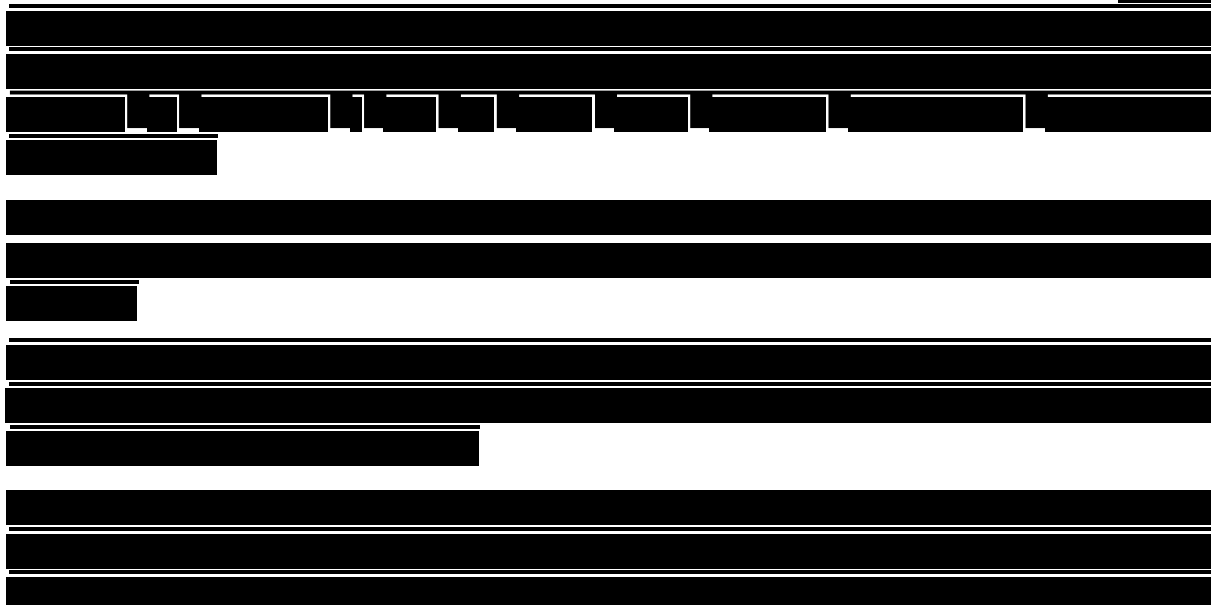
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]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

Rysunek 31. ACR70 – [REDACTED] – 12 tydzień.



6.1.1.3.2.2 24-26 tydzień

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24-26 tygodniu oceniano w [REDACTED]



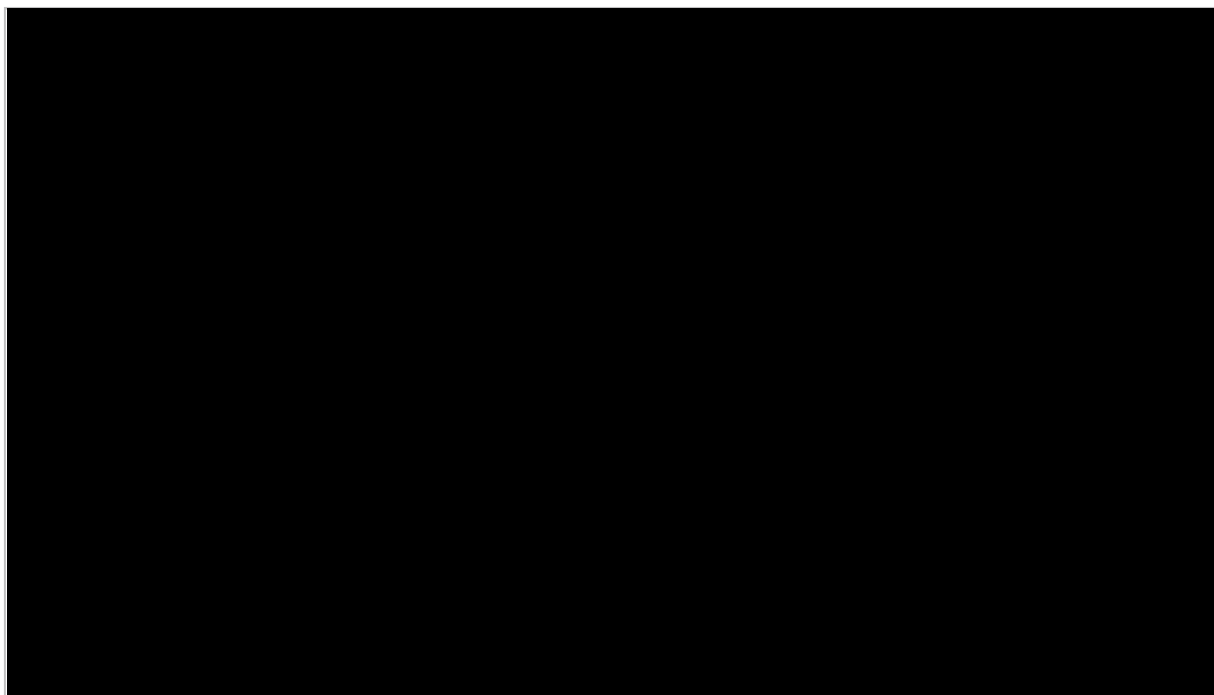
patrz tabela i rysunek poniżej.

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] patrz tabela i rycina poniżej.

Tabela 65. ACR70 - [REDACTED] - 24-26 tydzień.

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

Rysunek 32. ACR70 - [REDACTED] - 24-26 tydzień.



6.1.1.3.2.3 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] - patrz tabela

poniżej.

Tabela 66. ACR70 - [REDACTED] - 52 tydzień.

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

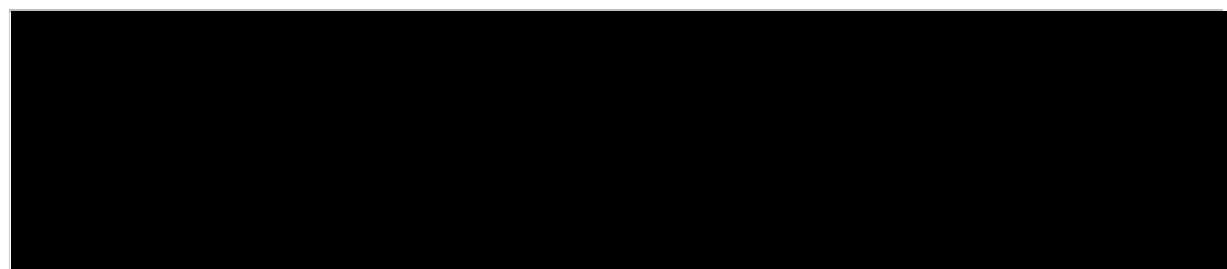
6.1.1.3.3.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 w 24 tygodniu oceniano w [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 68. ACR70 – abatacept vs [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 34. ACR70 – abatacept vs [redacted] – 24 tydzień.



6.1.1.3.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii

6.1.1.3.4.1 12 tydzień

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12 tygodniu obserwacji oceniano
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

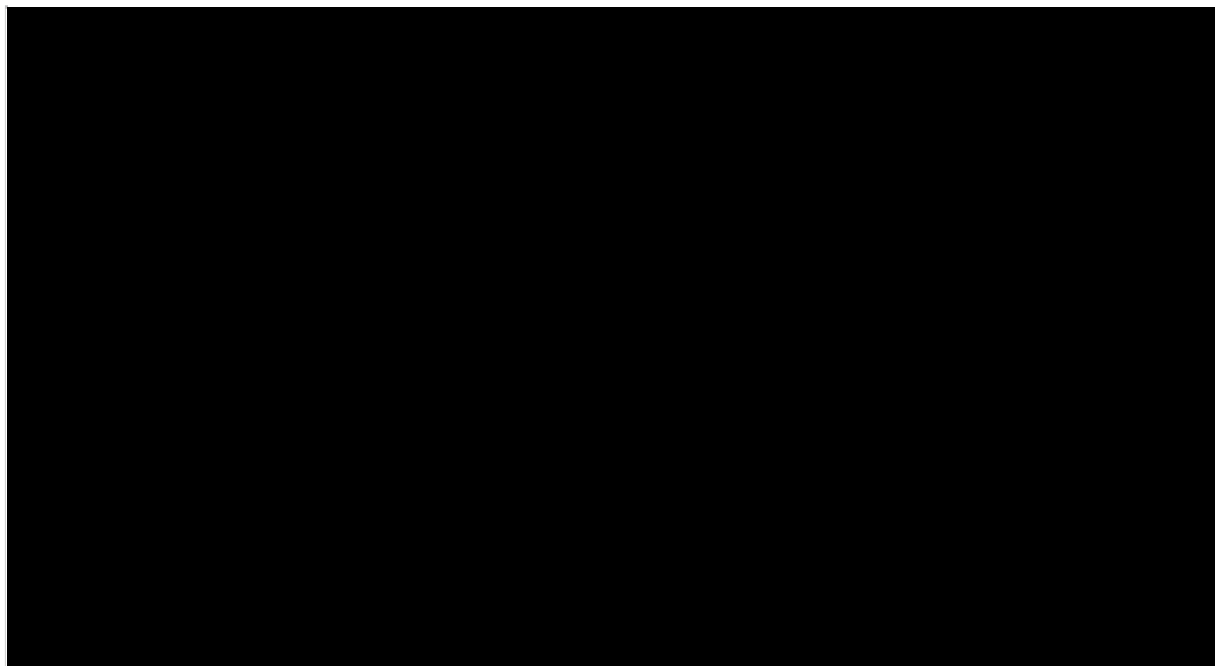
patrz tabela i rysunek poniżej.

patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 69. ACR70 – [redacted] – 12 tygodni.

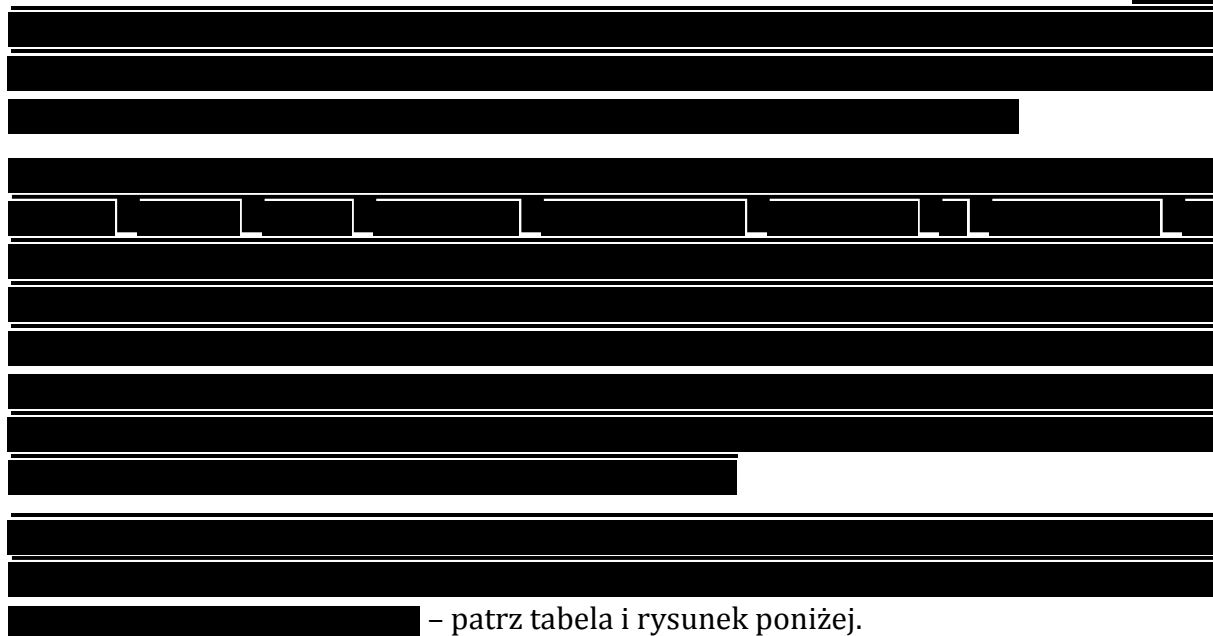
[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 35. ACR70 – [redacted] – 12 tydzień.



6.1.1.3.4.2 24 tydzień

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24 tygodniu obserwacji oceniano w [redacted]

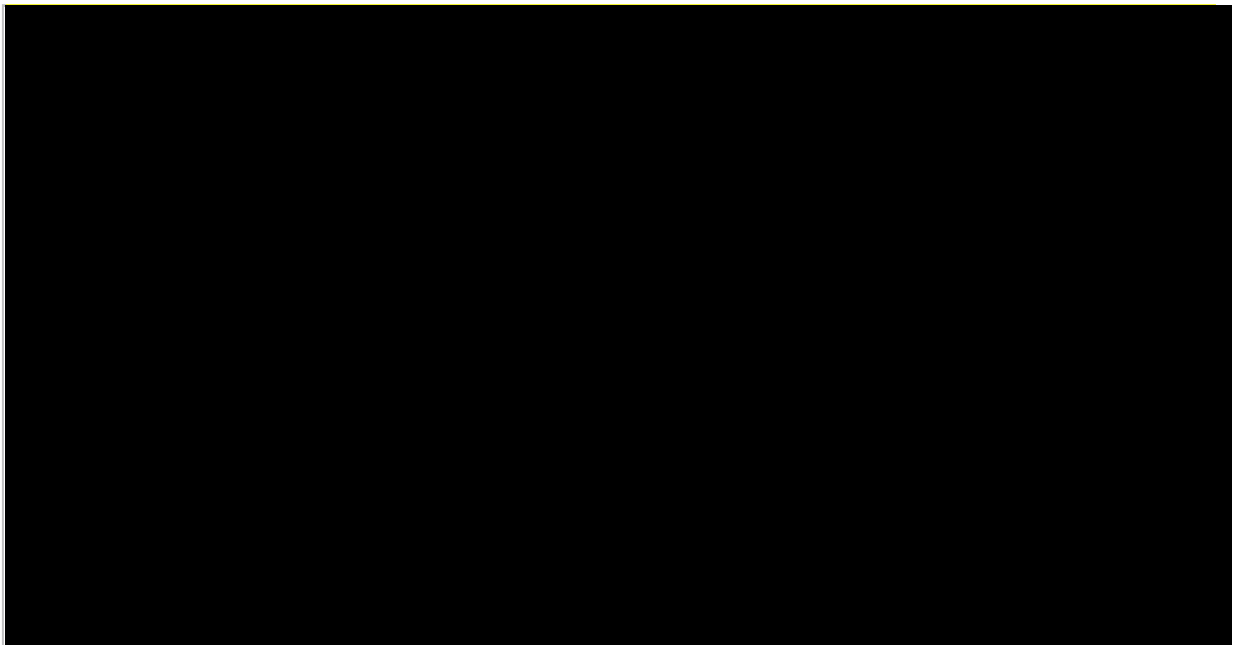


– patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 70. ACR70 – ██████████ – 24 tydzień.

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

Rysunek 36. ACR70 – ██████████ – 24 tydzień.



6.1.1.3.5 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

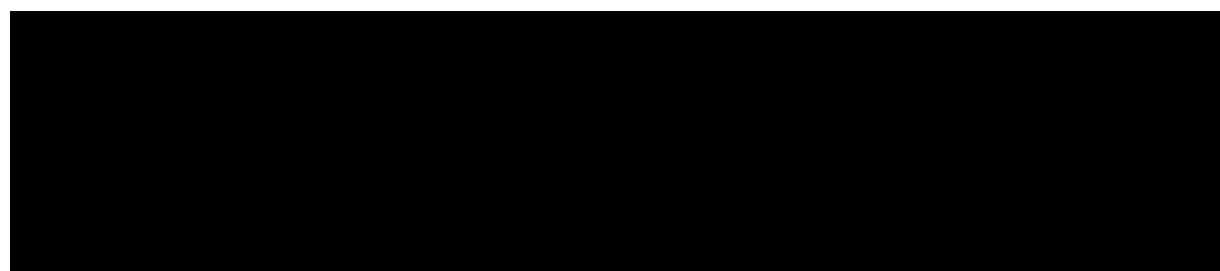
6.1.1.3.5.1 14-18 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 w 14-18 tygodniu oceniano w [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela i rycina poniżej.

Tabela 71. ACR70 – [redacted] – 14-18 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 37. ACR70 – [redacted] – 14-18 tydzień.



6.1.1.3.5.2 22-30 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 w 22-30 tygodniu oceniano w [redacted]
[redacted]

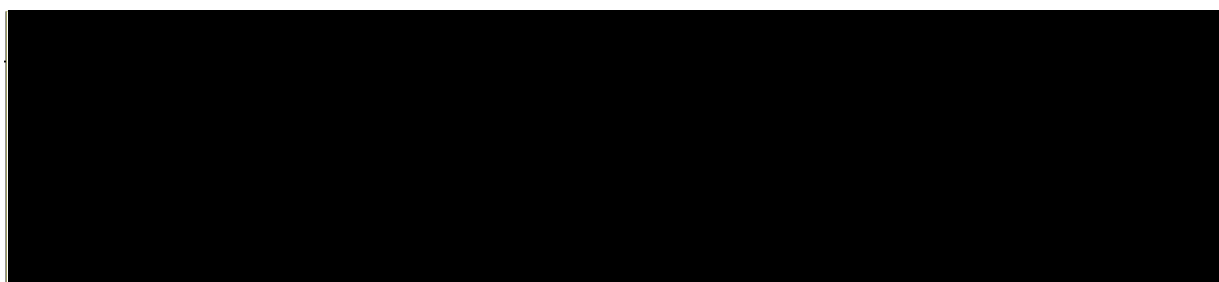
[Redacted text block]

- patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 72. ACR70 - [Redacted] - 22-30 tydzień.

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

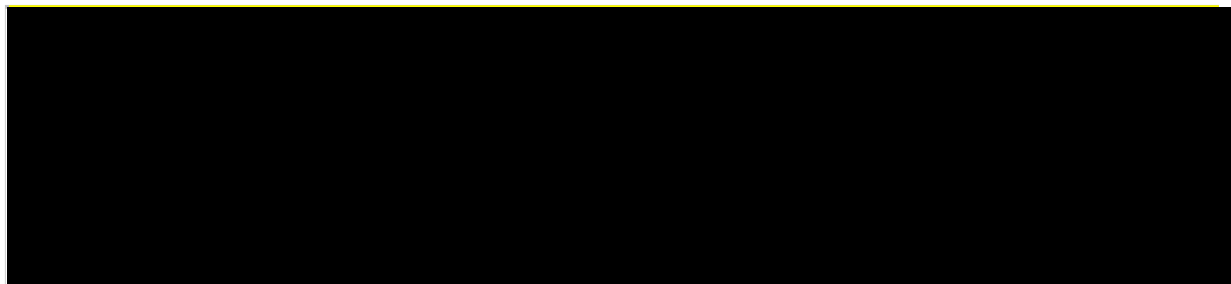
Rysunek 38. ACR70 - [Redacted] - 22-30 tydzień.



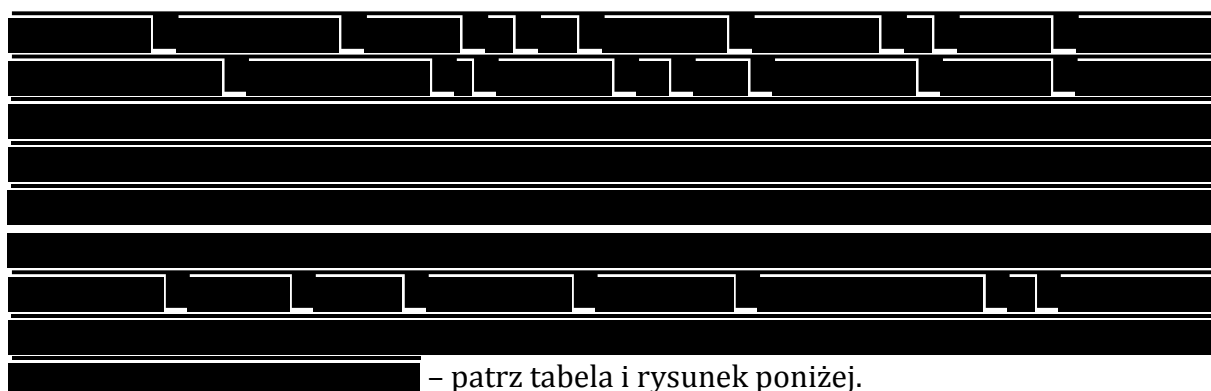
6.1.1.3.5.3 54 tydzień

W badaniu [Redacted]

Rysunek 39. ACR70 – ██████████ – 12 tydzień.



6.1.1.3.6.2 24 tydzień

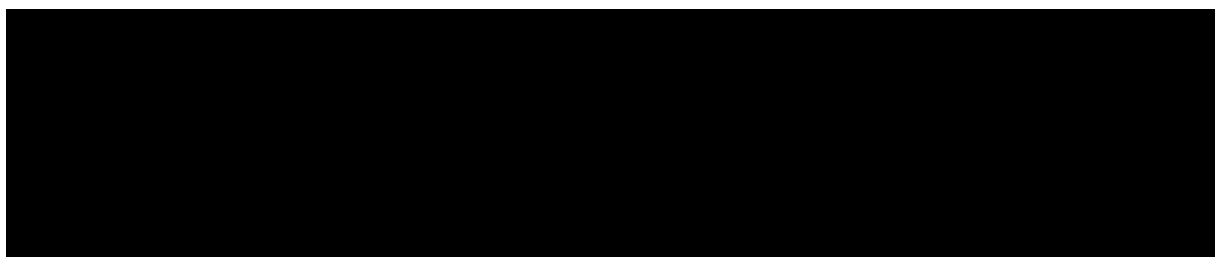


– patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 75. ACR70 – ██████████ – 24 tydzień.

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

Rysunek 40. ACR70 – ██████████ – 24 tydzień.



6.1.1.3.6.3 52 tydzień

W badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 76. ACR70 – [REDACTED] – 52 tydzień.

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

6.1.1.3.7 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.3.7.1 12-16 tydzień

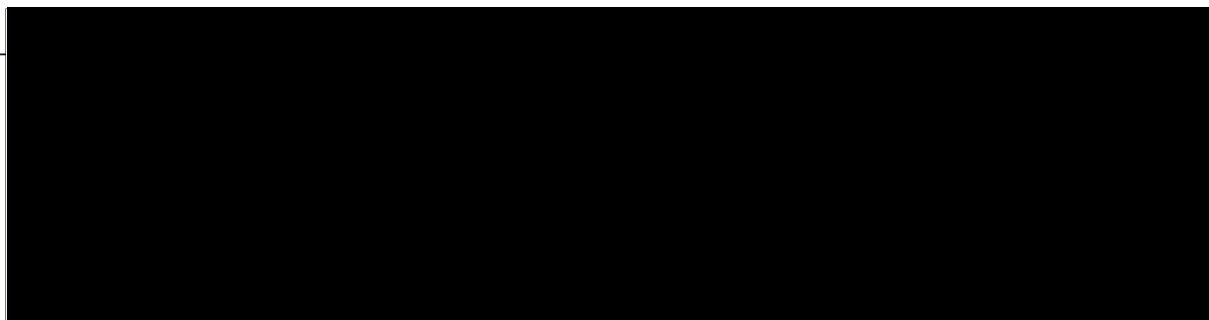
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela

i rysunek poniżej.

Tabela 77. ACR70 – [redacted] – 12-16 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 41. ACR70 – [redacted] – 12-16 tydzień.



6.1.1.3.7.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 w 24 tygodniu oceniano w [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

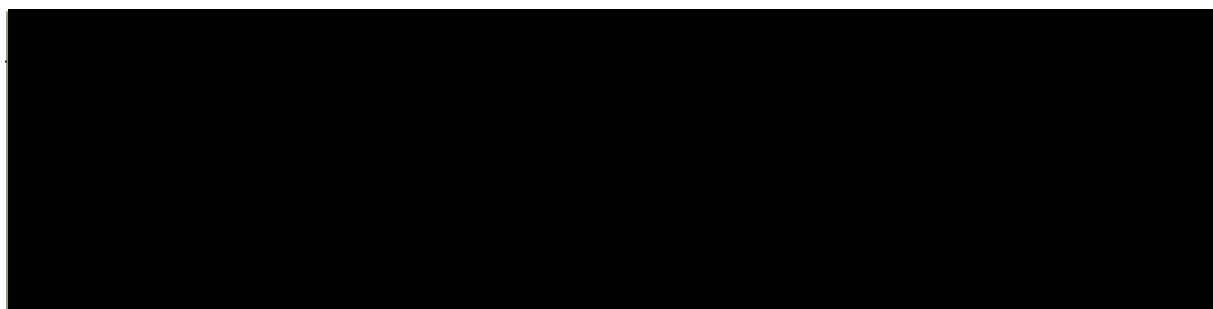
[redacted]

[redacted] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 78. ACR70 – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 42. ACR70 – [redacted] – 24 tydzień.



6.1.1.3.7.3 52 tydzień

W badaniu [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 79. ACR70 – [redacted] – 52 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**6.1.1.3.8 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████
w skojarzeniu z metotreksatem**

6.1.1.3.8.1 12 tydzień

W badaniu ██████████
██████████
██████████
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 80. ACR20 – abatacept vs ██████████ – 12 tydzień.

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

6.1.1.3.8.2 28 tydzień

W badaniu ██████████
██████████
██████████
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 81. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.

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

6.1.1.3.8.3 52 tydzień

W badaniu ██████████
██████████
██████████
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 82. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.3.9 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.3.9.1 28 tydzień

W 28 tygodniu obserwacji ██████████

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

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 83. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.

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

6.1.1.3.9.2 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji ██████████

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

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 84. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.4 Remisja EULAR (DAS28)

6.1.1.4.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.4.1.1 24-28 tydzień

Uzyskanie remisji wg EULAR, zdefiniowanej jako DAS28<2,6 punktów oceniano

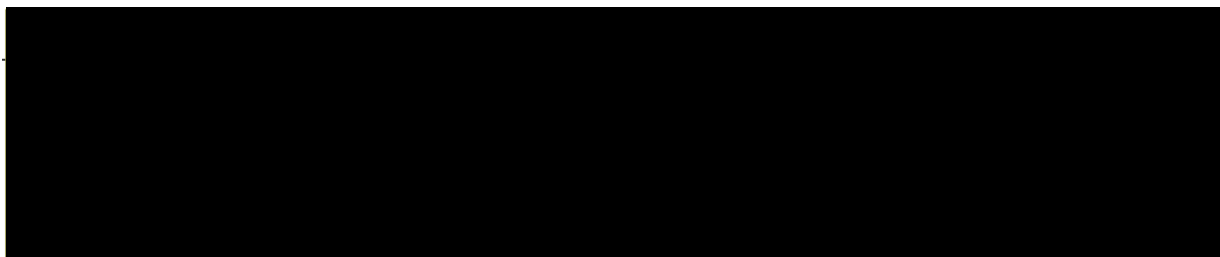
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 85. Remisja EULAR – abatacept vs [redacted] – 24-28 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 43. Remisja EULAR – abatacept vs [redacted] – 24-28 tydzień.



6.1.1.4.2 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

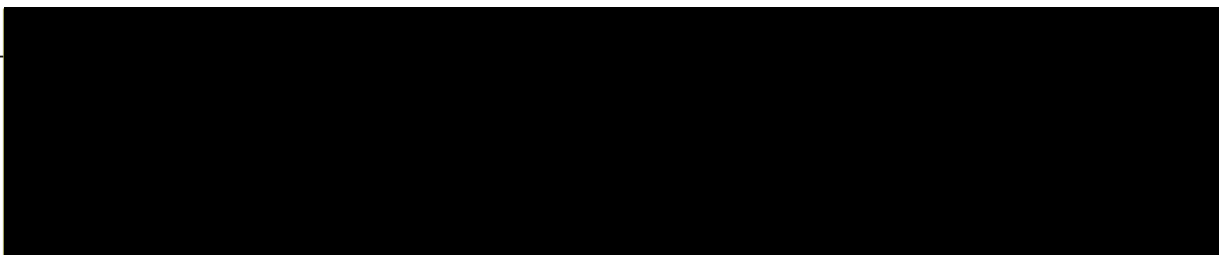
6.1.1.4.2.1 24 tydzień

Uzyskanie remisji wg EULAR, zdefiniowanej jako DAS28<2,6 punktów, [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 86. Remisja EULAR – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 44. Remisja EULAR – [redacted] – 24 tydzień.



6.1.1.4.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.4.3.1 22-28 tydzień

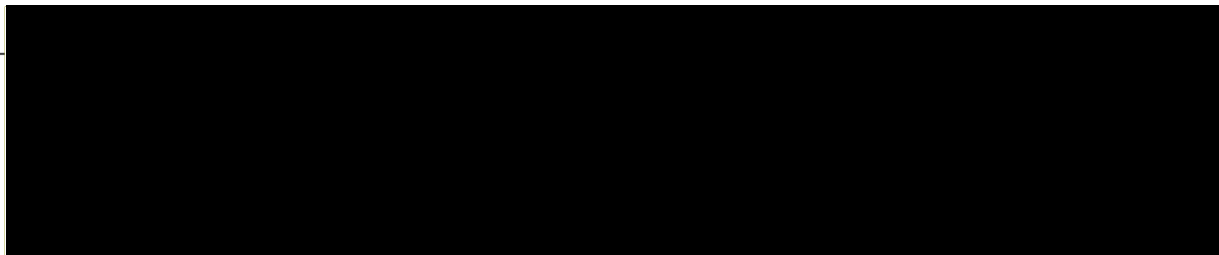
Uzyskanie remisji wg EULAR, zdefiniowanej jako DAS28<2,6 punktów, oceniano

██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz tabela i rycina poniżej.

Tabela 87. Remisja EULAR – ██████████ – 24-28 tydzień.

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

Rysunek 45. Remisja EULAR – ██████████ – 24-28 tydzień.



**6.1.1.4.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted]
w skojarzeniu z metotreksatem**

6.1.1.4.4.1 24-28 tydzień

Uzyskanie remisji wg EULAR, zdefiniowanej jako DAS28<2,6 punktów, oceniano

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] patrz tabela

i rysunek poniżej.

Tabela 88. Remisja EULAR – [redacted] – 24-28 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**6.1.1.4.5 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu
z metotreksatem**

6.1.1.4.5.1 24 tydzień

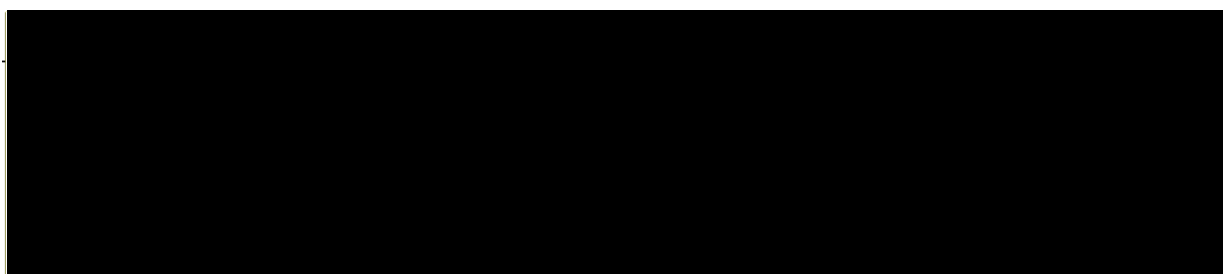
Uzyskanie remisji wg EULAR, zdefiniowanej jako DAS28<2,6 punktów, oceniano w 24 tygodniu obserwacji w [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela i rycina poniżej.

Tabela 89. Remisja EULAR – ██████████ – 24 tydzień.

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

Rysunek 46. Remisja EULAR – ██████████ – 24 tydzień.



6.1.1.4.6 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.4.6.1 28 tydzień

Uzyskanie remisji wg EULAR, zdefiniowanej jako DAS28<2,6 punktów oceniano w ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 90. Remisja EULAR – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.

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

6.1.1.4.6.2 52 tydzień

Uzyskanie remisji wg EULAR, zdefiniowanej jako DAS28<2,6 punktów oceniano w 52 tygodniu obserwacji badania [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 91. Remisja EULAR – abatacept vs [REDACTED] – 52 tydzień.

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

6.1.1.5 Odpowiedź EULAR (DAS28)

6.1.1.5.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.5.1.1 28 tydzień

Uzyskanie dobrej odpowiedzi wg EULAR, tj. redukcja DAS28 o więcej niż 1,2 punktu do poziomu niższego niż 3,2 punktu, oceniano w 28 tygodniu badania [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 92. Dobra odpowiedź EULAR – abatacept vs [REDACTED] – 28 tydzień.

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

6.1.1.5.2 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii

6.1.1.5.2.1 26 tydzień

Uzyskanie dobrej odpowiedzi wg EULAR zdefiniowano jako redukcja DAS28 o więcej niż 1,2 punktu do poziomu niższego niż 3,2 punktu. Punkt ten oceniano w 26 tygodniu badania [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 93. Dobra odpowiedź EULAR – [REDACTED] – 26 tydzień.

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

6.1.1.5.3 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.5.3.1 24 tydzień

Uzyskanie dobrej odpowiedzi wg EULAR zdefiniowano jako redukcja DAS28 o więcej niż 1,2 punktu do poziomu niższego niż 3,2 punktu. Punkt ten oceniano w 24 tygodniu badania [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 94. Dobra odpowiedź EULAR – [REDACTED] – 24 tydzień.

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

6.1.1.5.4 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.5.4.1 28 tydzień

Uzyskanie dobrej odpowiedzi wg EULAR, tj. redukcja DAS28 o więcej niż 1,2 punktu do poziomu niższego niż 3,2 punktu, oceniano w 28 tygodniu badania [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 95. Dobra odpowiedź EULAR – [redacted] – 28 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.1.5.5 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.5.5.1 24-28 tydzień

Uzyskanie dobrej odpowiedzi wg EULAR zdefiniowano jako redukcja DAS28 o więcej niż 1,2 punktu do poziomu niższego niż 3,2 punktu. Punkt ten oceniano w 24 tygodniu obserwacji w [redacted]

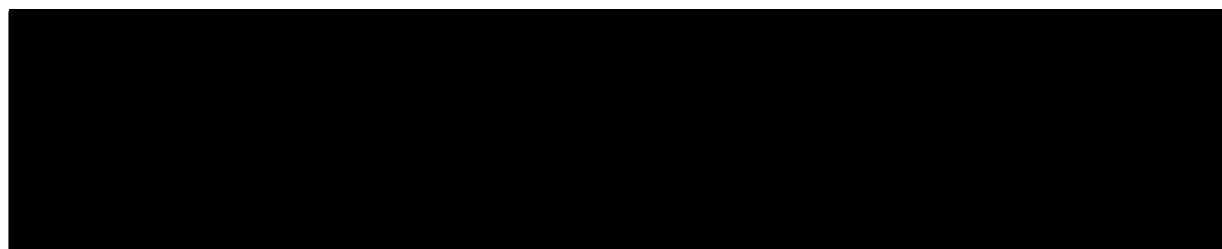
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 96. Dobra odpowiedź EULAR – [redacted] – 24-28 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 47. Dobra odpowiedź EULAR – [redacted] – 24-28 tydzień.



**6.1.1.5.6 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████
w skojarzeniu z metotreksatem**

6.1.1.5.6.1 28 tydzień

Uzyskanie dobrej odpowiedzi wg EULAR, zdefiniowanej jako redukcja DAS28 o więcej niż 1,2 punktu do poziomu niższego niż 3,2 punktu, oceniano w 28 tygodniu badania

██████████
██████████
██████████
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 97. Dobra odpowiedź EULAR – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.

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

6.1.1.5.6.2 52 tydzień

Uzyskanie dobrej odpowiedzi wg EULAR, zdefiniowanej jako redukcja DAS28 o więcej niż 1,2 punktu do poziomu niższego niż 3,2 punktu, oceniano w 28 tygodniu badania

██████████
██████████
██████████
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 98. Dobra odpowiedź EULAR – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

**6.1.1.5.7 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████
w skojarzeniu z metotreksatem**

6.1.1.5.7.1 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji badania ██████████
██████████

[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 99. Niska aktywność choroby – abatacept vs [redacted] – 52 tydzień.

6.1.1.6 Redukcja DAS28 (CRP)

6.1.1.6.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.6.1.1 16 tydzień

Redukcja DAS28 (CRP) w 16 tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie przyjmujących abatacept w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do zmian obserwowanych wśród przyjmujących [redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 100. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – abatacept vs [redacted] – 16 tydzień.

6.1.1.6.1.2 24 tydzień

Redukcja DAS28 (CRP) w 24. tygodniu obserwacji była większa w grupie przyjmujących abatacept w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do zmian obserwowanych wśród przyjmujących [redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 101. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.1.6.2 ██████████ w monoterapii vs ██████████

6.1.1.6.2.1 26 tydzień

Redukcja DAS28 (CRP) w 26 tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie przyjmujących ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 102. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – ██████████ – 26 tydzień.

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

6.1.1.6.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.6.3.1 16 tydzień

Redukcja DAS28 (CRP) w 16 tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie przyjmujących ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 103. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – ██████████ – 16 tydzień.

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

6.1.1.6.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.6.4.1 12 tydzień

Redukcja DAS28 (CRP) w 12 tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie przyjmujących [redacted]

[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 104. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – [redacted] – 12 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

p<0,05

6.1.1.6.5 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.6.5.1 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji badania [redacted]

[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 105. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – abatacept vs [redacted] – 52 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.1.7 Redukcja DAS28 (ESR)

6.1.1.7.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs placebo w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.7.1.1 28 tydzień

Redukcja DAS28 (ESR) w 28. tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie przyjmujących abatacept w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do zmian obserwowanych wśród przyjmujących ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 106. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.

Grupa	██████████		██████████		P	██████████
	Średnia zmiana	SD	Średnia zmiana	SD		
Abatacept + MTX	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Placebo + MTX	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

6.1.1.7.2 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.7.2.1 24 tydzień

Redukcja DAS28 (ESR) w 24. tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie przyjmujących ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 107. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – ██████████ – 24 tydzień.

Grupa	██████████		██████████		P	██████████
	Średnia zmiana	SD	Średnia zmiana	SD		
██████████ + MTX	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████ + MTX	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

6.1.1.7.3 Infliksymab w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.7.3.1 24-28 tydzień

Redukcja DAS28 (ESR) w 28. tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie przyjmujących ██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 108. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.1.7.4 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.7.4.1 24 tydzień

Redukcja DAS28 (ESR) w 24. tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie przyjmujących ██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 109. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.1.7.5 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.7.5.1 24 tydzień

Redukcja DAS28 (ESR) w 24. tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie przyjmujących ██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 110. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.1.7.6 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.7.6.1 24 tydzień

Redukcja DAS28 (ESR) w 24 tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie przyjmujących ██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 111. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.1.7.7 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.7.7.1 28 tydzień

Redukcja DAS28 (ESR) w 28 tygodniu obserwacji była większa w grupie przyjmujących abatacept w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do zmian obserwowanych wśród przyjmujących ██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 112. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.

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

6.1.1.7.2 52 tydzień

Redukcja DAS28 (ESR) w 52 tygodniu obserwacji była większa w grupie przyjmujących abatacept w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do zmian obserwowanych wśród przyjmujących ██████████
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 113. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.8 HAQ DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki

6.1.1.8.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.8.1.1 28 tydzień

Odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki w wyniku HAQ-DI oceniano w 28 tygodniu badania ██████████
██████████
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 114. HAQ DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.

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

6.1.1.8.1.2 52 tydzień

Odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki w wyniku HAQ-DI oceniano w 52 tygodniu badania ██████████
██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 115. HAQ DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.8.2 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.8.2.1 28 tydzień

Odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki w wyniku HAQ-DI oceniano w 28 tygodniu badania ██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 116. HAQ DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – ██████████ – 28 tydzień.

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

6.1.1.8.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.8.3.1 52 tydzień

Odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki w wyniku HAQ-DI oceniano w 52 tygodniu ██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 117. HAQ DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.8.4 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.8.4.1 28 tydzień

Odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki w wyniku HAQ-DI oceniano w 28 tygodniu badania ██████████
 ██████████
 ██████████ –
 patrz tabela poniżej.

Tabela 118. HAQ-DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.

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

6.1.1.8.4.2 52 tydzień

Odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki w wyniku HAQ-DI oceniano w 52 tygodniu badania ██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz tabela
 poniżej.

Tabela 119. HAQ-DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.8.5 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.8.5.1 28 tydzień

W 28 tygodniu obserwacji badania ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 120. HAQ-DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.

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

6.1.1.8.5.2 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji badania ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 121. HAQ-DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.9 HAQ-DI – średnia zmiana

6.1.1.9.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.9.1.1 52 tydzień

Średnia zmiana wyniku HAQ-DI w 52 tygodniu obserwacji była większa wśród pacjentów przyjmujących abatacept w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do

zmiany obserwowanej wśród przyjmujących ██████████

Tabela 122. HAQ-DI – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.9.2 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii

6.1.1.9.2.1 48-54 tydzień

Średnia zmiana wyniku HAQ-DI w 52 tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa wśród pacjentów przyjmujących ██████████

Tabela 123. HAQ-DI – średnia zmiana – ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.9.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.9.3.1 52 tydzień

Średnia zmiana wyniku HAQ-DI w 52. tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa wśród pacjentów przyjmujących certolizumab w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do zmiany obserwowanej wśród przyjmujących ██████████

Tabela 124. HAQ-DI – średnia zmiana – [redacted] – 52 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.1.9.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.9.4.1 48-54 tydzień

Średnia zmiana wyniku HAQ-DI w 52 tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa wśród pacjentów przyjmujących [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 125. HAQ-DI – średnia zmiana – [redacted] – 52 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.1.9.5 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.9.5.1 28 tydzień

W 28 tygodniu obserwacji badania [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 126. HAQ-DI – średnia % zmiana – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.

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

6.1.1.9.5.2 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji badania ██████████

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

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 127. HAQ-DI – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.10 CRP – średnia zmiana

6.1.1.10.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.10.1.1 24 tydzień

Średnia procentowa poprawa stężenia CRP w 24 tygodniu obserwacji była istotnie większa wśród pacjentów przyjmujących abatacept w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do zmiany obserwowanej wśród przyjmujących ██████████

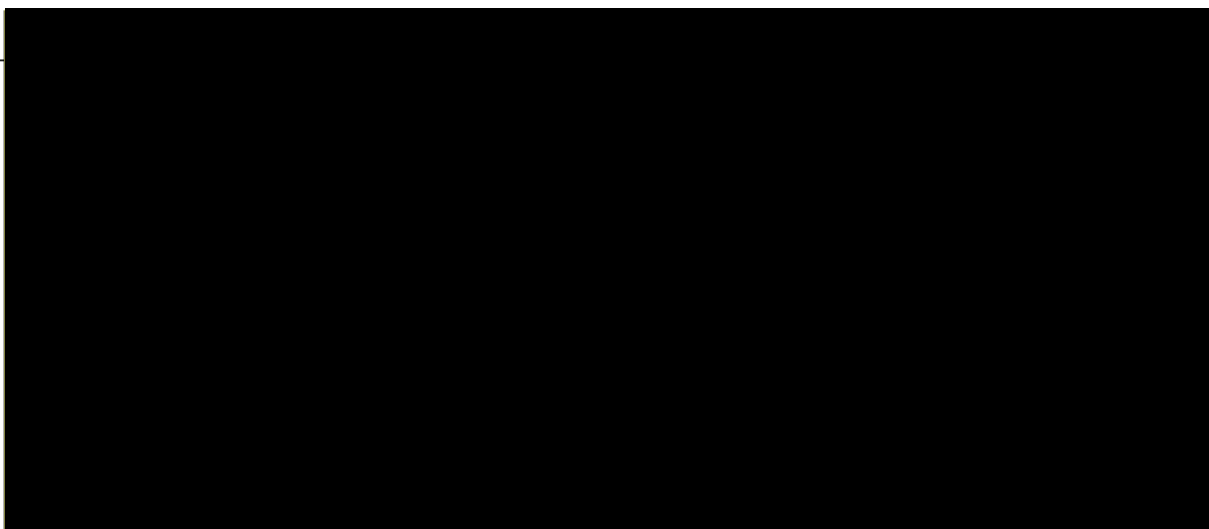
██████████

Tabela 128. CRP – średnia procentowa poprawa – abatacept vs ██████████ – 24 tydzień.

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

* p<0,05

Rysunek 48. CRP – średnia zmiana – [REDACTED] – 24-26 tydzień.



6.1.1.10.3 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem i w monoterapii

6.1.1.10.3.1 24 tydzień

Redukcję stężenia oceniano w 24 tygodniu obserwacji w [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 130. CRP – zmiana – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* mediana

6.1.1.10.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.10.4.1 24 tydzień

Mediana zmiany stężenia CRP w 24 tygodniu obserwacji była istotnie większa wśród pacjentów przyjmujących [redacted]

Tabela 131. CRP – średnia zmiana – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* mediana

6.1.1.10.5 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.10.5.1 24 tydzień

Średnią redukcję stężenia CRP w 24. tygodniu obserwacji oceniano w [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

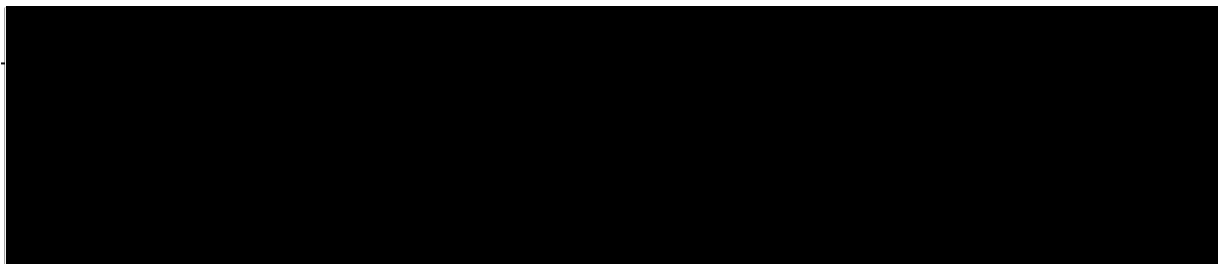
[redacted]

[redacted] – patrz tabela i rycina poniżej.

Tabela 132. CRP – średnia zmiana – [REDACTED] – 24 tydzień.

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

Rysunek 49. CRP – średnia zmiana – [REDACTED] – 24 tydzień.



6.1.1.10.6 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.10.6.1 28 tydzień

W 28 tygodniu obserwacji badania [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 133. CRP – średnia zmiana – [REDACTED] – 28 tydzień.

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

6.1.1.10.6.2 52 tydzień

W 52 tygodniu obserwacji [REDACTED]
 [REDACTED]

- patrz tabela poniżej.

Tabela 134. CRP – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.11 Ocena zmian radiologicznych

6.1.1.11.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.11.1.1 52 tydzień

Zaawansowanie RZS pod względem zmian radiologicznych oceniano w 52 tygodniu badania ██████████

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

- patrz tabela poniżej.

Tabela 135. Skala Sharpa zmodyfikowana przez Genanta – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.11.2 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.11.2.1 52 tydzień

Zaawansowanie RZS pod względem zmian radiologicznych oceniano w 52 tygodniu badania ██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 136. Skala zmodyfikowana Sharp/van der Heijde – ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.11.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.11.3.1 52 tydzień

Zaawansowanie RZS pod względem zmian radiologicznych oceniano w 52 tygodniu badania ██████████

██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 137. Skala zmodyfikowana Sharp/van der Heijde – średnia zmiana oceny nadżerek – ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.11.4 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.11.4.1 52 tydzień

Zaawansowanie RZS pod względem zmian radiologicznych oceniano w 52 tygodniu badania ██████████

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

patrz tabela poniżej.

Tabela 138. Skala Sharpa zmodyfikowana przez Genanta – średnia zmiana oceny nadżerek – ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.11.5 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.1.11.5.1 52 tydzień

Zaawansowanie RZS pod względem zmian radiologicznych oceniano w 52 tygodniu badania AMPLE. Zmiana na skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde, była porównywalna pomiędzy grupą przyjmujących abatacept w skojarzeniu z metotreksatem a grupą otrzymujących ██████████

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

Tabela 139. Skala zmodyfikowana Sharp/van der Heijde – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.1.1.12 Porównanie pośrednie

6.1.1.12.1 Abatacept vs ██████████

Porównanie pośrednie abataceptu i ██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

6.1.1.12.2 Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie pośrednie abataceptu i [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 141. Abatacept vs ██████████ – porównanie pośrednie.

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

6.1.1.12.3 Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie pośrednie abataceptu i [REDACTED]

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

Tabela 142. Abatacept vs ██████████ – porównanie pośrednie.

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

6.1.1.12.4 Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie pośrednie abataceptu i [REDACTED]

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

6.1.1.12.5 Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie pośrednie abataceptu i [REDACTED]

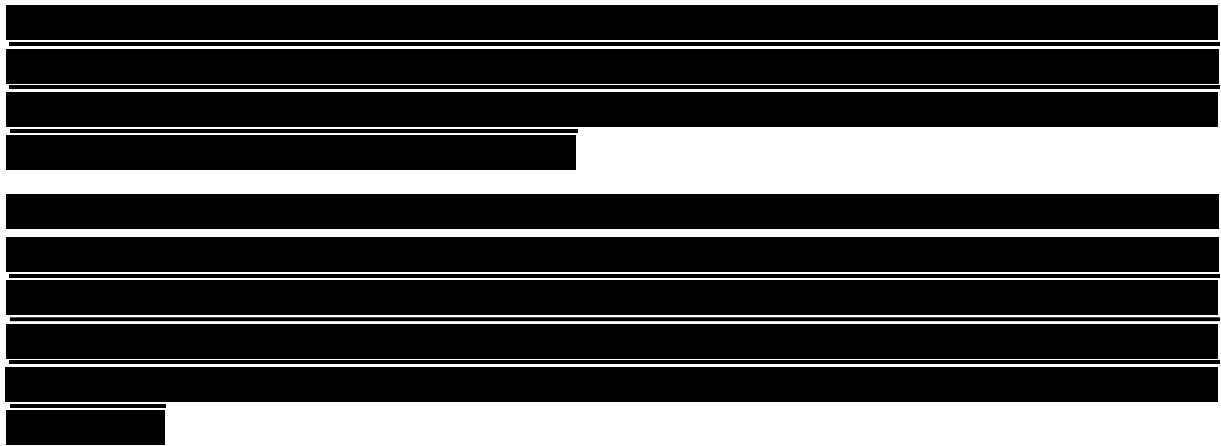


Tabela 144. Abatacept vs ██████████ - porównanie pośrednie.

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

6.1.1.12.6 Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie pośrednie abataceptu i [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

6.1.2 2. linia leczenia

W tym rozdziale przedmiotem analizy są badania, w których analizowany lek biologiczny mógł być stosowany po niepowodzeniu innego leczenia biologicznego. Do analizy włączono po jednym takim badaniu dla:

[REDACTED]

Ze względu na to, że dla każdego z leków zidentyfikowano pojedyncze badania, metaanaliza wyników nie była możliwa.

6.1.2.1 ACR20

6.1.2.1.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.1.1.1 12 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 12 tygodniu oceniano w badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 146. ACR20 – abatacept vs [REDACTED] – 12 tydzień.

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

6.1.2.1.1.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 24 tygodniu oceniano w badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 147. ACR20 – abatacept vs ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.2.1.2 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.1.2.1 14 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 14 tygodniu oceniano w badaniu ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████ –
 patrz tabela poniżej.

Tabela 148. ACR20 – ██████████ – 14 tydzień.

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

6.1.2.1.2.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 24 tygodniu oceniano w badaniu ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████ –
 patrz tabela poniżej.

Tabela 149. ACR20 – ██████████ – 24 tydzień.

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

**6.1.2.1.3 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted]
w skojarzeniu z metotreksatem**

6.1.2.1.3.1 12 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 12 tygodniu oceniano w badaniu [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] -
patrz tabela poniżej.

Tabela 150. ACR20 - [redacted] - 12 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**6.1.2.1.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu
z metotreksatem**

6.1.2.1.4.1 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 24 tygodniu oceniano w badaniu [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] - patrz tabela poniżej.

Tabela 151. ACR20 - [redacted] - 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.2.1.5 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.1.5.1 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR20 w 24 tygodniu oceniano w badaniu [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 152. ACR20 – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.2.2 ACR50

6.1.2.2.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.2.1.1 12 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 12 tygodniu oceniano w badaniu [redacted]
 [redacted]
 [redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 153. ACR50 – abatacept vs [redacted] – 12 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Dane z clinicaltrials.gov

6.1.2.2.1.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu oceniano w badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] - patrz
tabela poniżej.

Tabela 154. ACR50 – abatacept vs [REDACTED] – 24 tydzień.

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

6.1.2.2.2 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.2.2.1 14 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 14 tygodniu oceniano w badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] -
patrz tabela poniżej.

Tabela 155. ACR50 – [REDACTED] – 14 tydzień.

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

6.1.2.2.2.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu oceniano w badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] -
patrz tabela poniżej.

Tabela 156. ACR50 – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.2.2.3 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.2.3.1 12 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 12 tygodniu oceniano w badaniu [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

patrz tabela poniżej.

Tabela 157. ACR50 – [redacted] – 12 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.2.2.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.2.4.1 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu oceniano w badaniu [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 158. ACR50 – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.2.2.5 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.2.5.1 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu oceniano w badaniu ██████████
██████████
██████████
██████████
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 159. ACR50 – ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.2.3 ACR70

6.1.2.3.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.3.1.1 12 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 w 12 tygodniu oceniano w badaniu ██████████
██████████
██████████ – patrz tabela
poniżej.

Tabela 160. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 12 tydzień.

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

* Dane z clinicaltrials.gov

6.1.2.3.1.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 w 24 tygodniu oceniano w badaniu ██████████
██████████

- patrz tabela poniżej.

Tabela 161. ACR70 – abatacept vs ██████ – 24 tydzień.

6.1.2.3.2 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.3.2.1 14 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 w 14 tygodniu oceniano w badaniu ██████
 ██████
 ██████
 ██████
 ██████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 162. ACR70 – ██████ – 14 tydzień.

6.1.2.3.2.2 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 w 24 tygodniu oceniano w badaniu ██████
 ██████
 ██████
 ██████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 163. ACR70 – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.2.3.3 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.3.3.1 12 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 w 12 tygodniu oceniano w badaniu [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] –
patrz tabela poniżej.

Tabela 164. ACR70 – [redacted] – 12 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.2.3.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.3.4.1 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 w 24 tygodniu oceniano w badaniu [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 165. ACR70 – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.2.3.5 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.3.5.1 24 tydzień

Uzyskanie odpowiedzi ACR70 w 24 tygodniu oceniano w badaniu ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 166. ACR70 – ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.2.4 Remisja EULAR

6.1.2.4.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.4.1.1 24 tydzień

Uzyskanie remisji wg EULAR, zdefiniowanej jako DAS28<2,6 punktów oceniano w badaniu ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 167. Remisja EULAR – abatacept vs ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.2.4.2 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.4.2.1 24 tydzień

Uzyskanie remisji wg EULAR, zdefiniowanej jako DAS28<2,6 punktów oceniano w badaniu ██████████

██████████
██████████
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 168. Remisja EULAR – ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.2.4.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.4.3.1 24 tydzień

Uzyskanie remisji wg EULAR, zdefiniowanej jako DAS28<2,6 punktów w 24 tygodniu oceniano w badaniu ██████████

██████████
██████████
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 169. Remisja EULAR – ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.2.4.4 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.4.4.1 24 tydzień

Uzyskanie remisji wg EULAR, zdefiniowanej jako DAS28<2,6 punktów w 24 tygodniu oceniano w badaniu ██████████

██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 170. Remisja EULAR – ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.2.5 Niska aktywność choroby

6.1.2.5.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.5.1.1 24 tydzień

W badaniu ██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 171. Niska aktywność choroby – DAS28<3,2 – abatacept vs ██████████ – 24 tydzień.

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

6.1.2.5.2 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.5.2.1 24 tydzień

Niską aktywność choroby zdefiniowana jako DAS28<3,2, oceniano w 24.tygodniu badania ██████

██████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 172. Niska aktywność choroby – ██████ – 24 tydzień.

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

6.1.2.5.3 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.5.3.1 24 tydzień

Niską aktywność choroby zdefiniowana jako DAS28<3,2 w 24.tygodniu, oceniano w badaniu ██████

██████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 173. Niska aktywność choroby – ██████ – 24 tydzień.

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

6.1.2.5.4 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.5.4.1 24 tydzień

Niską aktywność choroby zdefiniowana jako DAS28<3,2 w 24 tygodniu, oceniano w badaniu ██████

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 174. Niska aktywność choroby – [REDACTED] – 24 tydzień.

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

6.1.2.6 HAQ DI

6.1.2.6.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.6.1.1 24 tydzień

Średnia redukcja wyniku HAQ-DI w 52 tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa wśród pacjentów przyjmujących abatacept w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do zmiany obserwowanej wśród przyjmujących [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 175. HAQ-DI – średnia zmiana – abatacept vs [REDACTED] – 24 tydzień.

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

6.1.2.6.2 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.6.2.1 24 tydzień

Średnia redukcja wyniku HAQ-DI w 24 tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa wśród pacjentów przyjmujących tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do zmiany obserwowanej wśród przyjmujących [REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 176. HAQ-DI – średnia zmiana – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.2.6.3 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.1.2.6.3.1 24 tydzień

Średnia redukcja wyniku HAQ-DI w 24 tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie większa wśród pacjentów przyjmujących [redacted]

Tabela 177. HAQ-DI – średnia zmiana – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.1.2.7 Porównanie pośrednie

6.1.2.7.1 Abatacept vs [redacted]

Porównanie pośrednie abataceptu i [redacted]

Tabela 178. Abatacept vs ██████████ – porównanie pośrednie.

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

6.1.2.7.2 Abatacept vs ██████████

Porównanie pośrednie abataceptu i ██████████

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

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 179. Abatacept vs ██████████ – porównanie pośrednie.

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

6.1.2.7.3 Abatacept vs ██████████

Porównanie pośrednie abataceptu i ██████████

██████████
██████████
██████████

[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 180. Abatacept vs [REDACTED] – porównanie pośrednie.

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

6.1.2.7.4 Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie pośrednie abataceptu i [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 181. Abatacept vs [REDACTED] – porównanie pośrednie.

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

6.2 Jakość życia

Jakość życia oceniano w niniejszym przeglądzie za pośrednictwem sumarycznej komponenty fizycznej (PCS) oraz sumarycznej komponenty mentalnej (MCS) kwestionariusza SF-36 służącego do pomiaru jakości życia pacjentów. Zmiany wyników pomiędzy początkiem badania a określonym punktem czasowym dla obu komponent analizowano oddzielnie dla badań dotyczących pierwszej oraz drugiej linii leczenia biologicznego, a także z podziałem na przedział czasowy, w którym dokonano oceny:

- 12-14 tydzień badania;
- 24-26 tydzień badania;
- 52 tydzień badania.

6.2.1 1 linia leczenia

6.2.1.1 SF-36 MCS

6.2.1.1.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.2.1.1.1.1 24-28 tydzień

Wartość zmiany w zakresie sumarycznej komponenty mentalnej kwestionariusza SF-36 była przedmiotem oceny w ██████

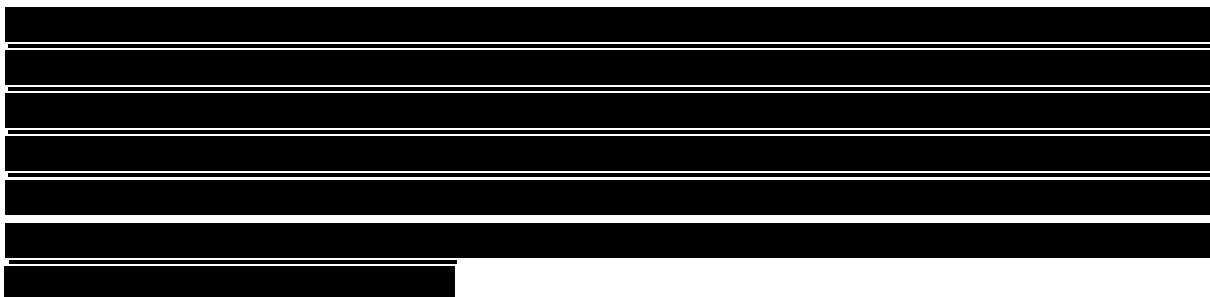
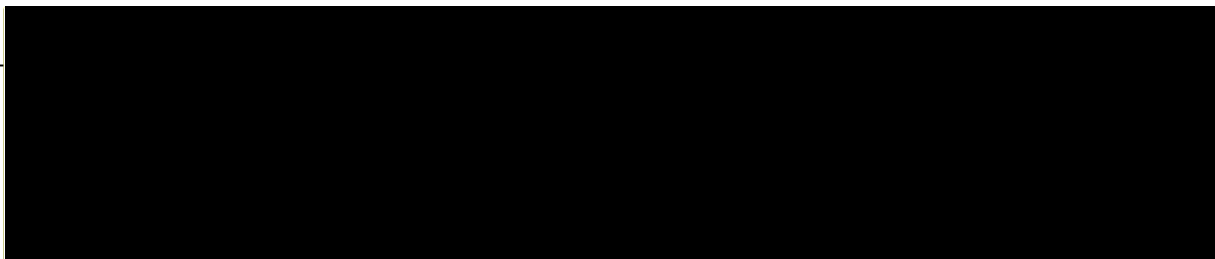


Tabela 182. SF-36 komponenta mentalna – abatacept vs ██████ – 24-28 tydzień.

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

* dane odczytane z wykresu.

Rysunek 50. SF-38 komponenta mentalna – abatacept vs ██████ – 24-28 tydzień.



6.2.1.1.2 52 tydzień

W 52 tygodniu wartość zmiany w zakresie sumarycznej komponenty mentalnej oceniano w ██████

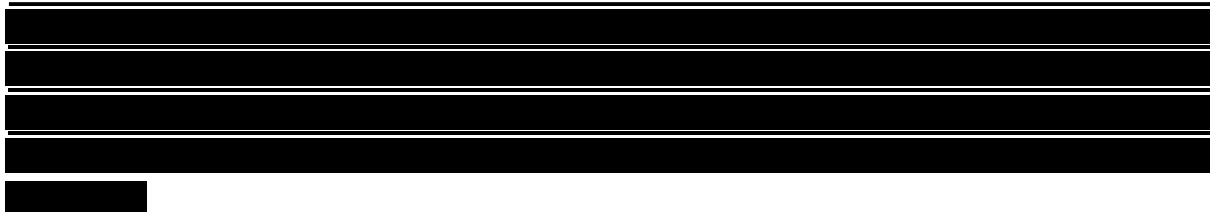


Tabela 183. SF-36 komponenta mentalna – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.

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

6.2.1.1.2 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.2.1.1.2.1 14 tydzień

W przypadku ██████



Tabela 184. SF-36 komponenta mentalna – ██████████ – 14 tydzień.

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

6.2.1.1.2.2 24 tydzień

Zmianę wartości SF-36 pomiędzy pomiarem wyjściowym a tym w 24 tygodniu badania oceniano w ██████████

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

Tabela 185. SF-36 komponenta mentalna – ██████████ – 24 tydzień.

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

6.2.1.1.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.2.1.1.3.1 28 tydzień

Zmiana sumarycznej komponenty mentalnej kwestionariusza SF-36 pomiędzy wartością wyjściową a tą uzyskaną podczas pomiaru w 28 tygodniu była przedmiotem analizy

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

Tabela 186. SF-36 komponenta mentalna – ██████████ – 28 tydzień.

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

**6.2.1.1.4 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████
w skojarzeniu z metotreksatem**

6.2.1.1.4.1 12 tydzień

Zmiana wartości SF-36 MCS oceniana w 12 tygodniu była przedmiotem ██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Tabela 187. SF-36 komponenta mentalna – ██████████ – 12 tydzień.

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

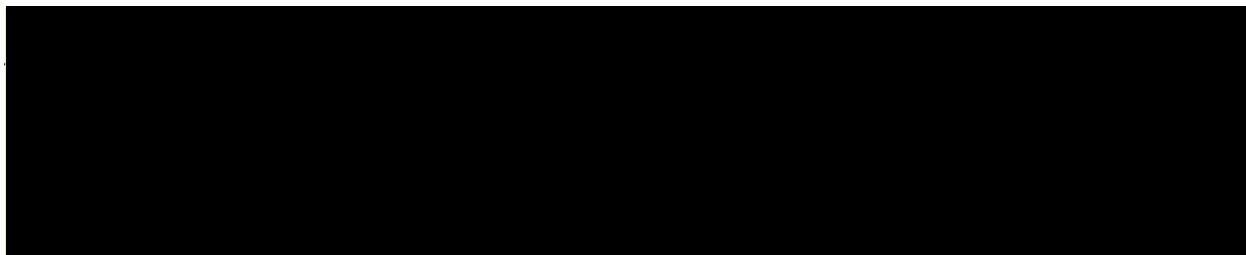
6.2.1.1.4.2 24 tydzień

Zmianę w zakresie komponenty mentalnej kwestionariusza SF-36 w 24 tygodniu badania odnotowano w przypadku ██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Tabela 188. SF-36 komponenta mentalna – ██████████ – 24 tydzień.

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

Rysunek 51. SF-38 komponenta mentalna – [REDACTED] – 24 tydzień.



6.2.1.1.4.3 52 tydzień

Zmianę wyniku dla komponenty mentalnej kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 w 52 tygodniu oceniono w [REDACTED]

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

Tabela 189. SF-36 komponenta mentalna – [REDACTED] – 52 tydzień.

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

6.2.1.1.5 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.2.1.1.5.1 24 tydzień

W 24 tygodniu badania zmiana wartości sumarycznej komponenty mentalnej SF-36 była oceniana w [REDACTED]

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

Tabela 190. SF-36 komponenta mentalna – ██████████ – 24 tydzień.

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

6.2.1.2 SF-36 PCS

6.2.1.2.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.2.1.2.1.1 24-28 tydzień

Zmiana pod względem wartości sumarycznej komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 pomiędzy pomiarem wyjściowym a tym w 24-28 tygodniu badania była przedmiotem analizy w ██████████

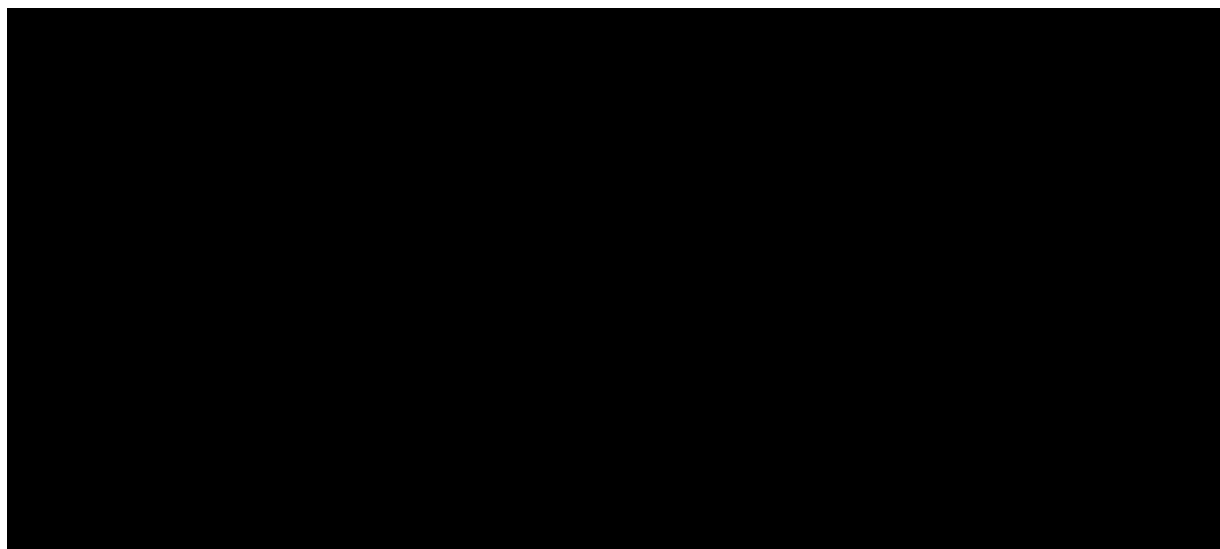
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Tabela 191. SF-36 komponenta fizyczna – abatacept vs ██████████ – 24-28 tydzień.

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

* dane odczytane z wykresu.

Rysunek 52. SF-38 komponenta fizyczna – ██████████ – 24-28 tydzień.



6.2.1.2.1.2 52 tydzień

Zmiana SF-36 PCS pomiędzy wartością początkową a uzyskaną w 52 tygodniu badania była oceniana w ██████████

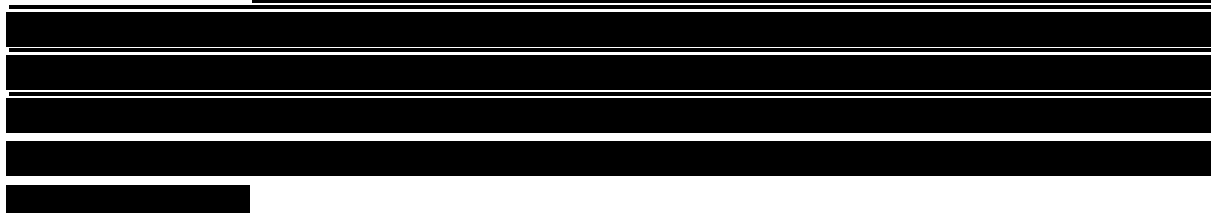


Tabela 192. SF-36 komponenta fizyczna – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

* dane odczytane z wykresu.

6.2.1.2.2 ██████████

6.2.1.2.2.1 12 tydzień

W przypadku ██████████
██████████
██████████
██████████

Tabela 193. SF-36 komponenta fizyczna – [redacted] – 12 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted]

6.2.1.2.3.1 14 tydzień

Zmianę SF-36 PCS pomiędzy wartością początkową a uzyskaną w 14 tygodniu terapii oceniano w badaniu [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 194. SF-36 komponenta fizyczna – [redacted] – 14 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2.1.2.3.2 24 tydzień

Zmianę sumarycznej komponenty fizycznej pomiędzy grupą [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 195. SF-36 komponenta fizyczna – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2.1.2.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.2.1.2.4.1 28 tydzień

W przypadku [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Tabela 196. SF-36 komponenta fizyczna – [redacted] – 28 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2.1.2.5 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.2.1.2.5.1 12 tydzień

W przypadku [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Tabela 197. SF-36 komponenta fizyczna - [redacted] - 12 tydzień.

[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2.1.2.5.2 24 tydzień

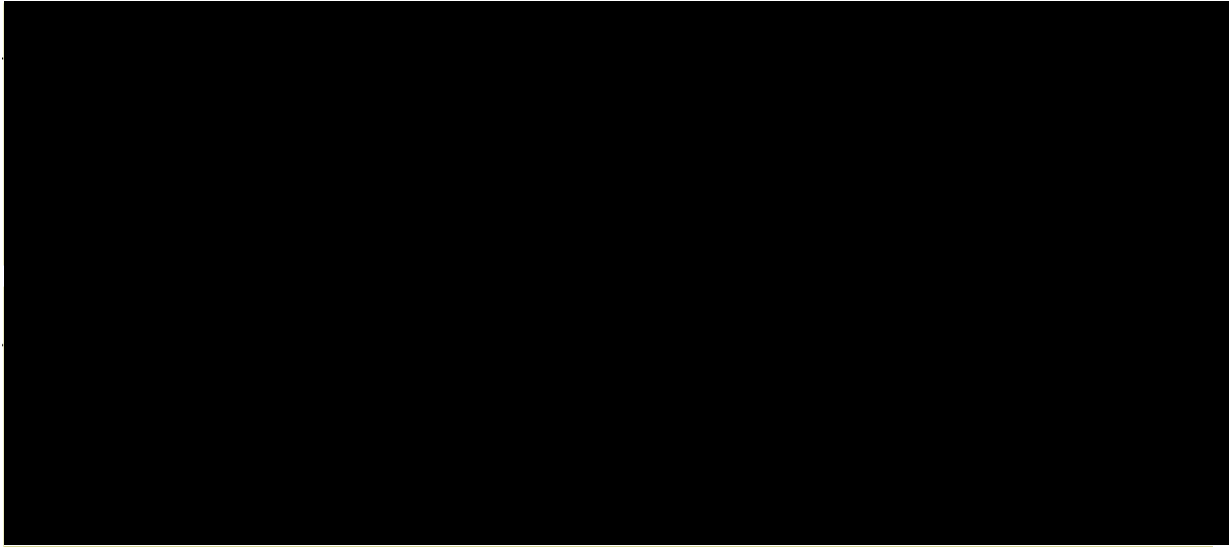
Zmianę pod względem wyniku sumarycznej komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 między tygodniem 0 a 24 oceniano w [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 198. SF-36 komponenta fizyczna - [redacted] - 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 53. SF-38 komponenta fizyczna – [REDACTED] – 24 tydzień.



6.2.1.2.5.3 52 tydzień

W 52 tygodniu zmianę wartości sumarycznej komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 oceniano w [REDACTED]



Tabela 199. SF-36 komponenta fizyczna – [REDACTED] – 52 tydzień.

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

6.2.1.2.6 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.2.1.2.6.1 24 tydzień

W przypadku [REDACTED]



Tabela 200. SF-36 komponenta fizyczna – [REDACTED] – 24 tydzień.

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

6.2.1.3 Porównanie pośrednie

6.2.1.3.1 Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie pośrednie jakości życia podczas terapii abataceptem i [REDACTED]

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

[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 201. Abatacept vs [REDACTED] – porównanie pośrednie.

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

6.2.1.3.2 Abatacept vs ██████████

Poprawa jakości życia w komponentcie mentalnej i fizycznej, w półrocznej obserwacji była porównywalna pomiędzy terapią abataceptem w skojarzeniu z metotreksatem a terapią ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 202. Abatacept vs ██████████ – porównanie pośrednie.

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

6.2.1.3.3 Abatacept vs ██████████

Poprawa jakości życia, w komponentcie mentalnej w półrocznej obserwacji, była porównywalna pomiędzy terapią abataceptem w skojarzeniu z metotreksatem a terapią ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 203. Abatacept vs ██████████ – porównanie pośrednie.

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

6.2.1.3.4 Abatacept vs ██████████

Poprawa jakości życia w komponentcie mentalnej i fizycznej, w półrocznej obserwacji była porównywalna pomiędzy terapią abataceptem w skojarzeniu z metotreksatem a terapią ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem – patrz tabela poniżej.

Tabela 208. SF-36 komponenta fizyczna – abatacept vs ██████ – 24 tydzień.

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

6.2.2.2 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.2.2.2.1 24 tydzień

Zmianę w zakresie wartości komponenty fizycznej między wartością wyjściową a tą uzyskaną w 24 tygodniu badania oceniano w ██████

██████
██████
██████
██████

Tabela 209. SF-36 komponenta fizyczna – ██████ – 24 tydzień.

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

6.2.2.2.3 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.2.2.2.3.1 24 tydzień

W przypadku ██████

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

Tabela 210. SF-36 komponenta fizyczna – [REDACTED] – 24 tydzień.

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

6.2.2.3 Porównanie pośrednie

6.2.2.3.1 Abatacept vs [REDACTED]

W 2 linii leczenia biologicznego poprawa jakości życia w komponentie mentalnej i fizycznej, w półrocznej obserwacji była porównywalna pomiędzy terapią abataceptem w skojarzeniu z metotreksatem a terapią [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem – patrz tabela poniżej.

Tabela 1. Abatacept vs [REDACTED] - porównanie pośrednie.

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

6.2.2.3.2 Abatacept vs [REDACTED]

W 2 linii leczenia biologicznego poprawa jakości życia w komponentie fizycznej, w półrocznej obserwacji była porównywalna pomiędzy terapią abataceptem w skojarzeniu z metotreksatem a terapią [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem – patrz tabela poniżej.

Tabela 2. Abatacept vs [REDACTED] porównanie pośrednie.

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

6.3 Bezpieczeństwo leczenia

Bezpieczeństwo leczenia analizowano w niniejszym przeglądzie pod względem wpływu badanego leku na następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zgony;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- infekcje;
- poważne infekcje.

Powyższe punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa terapii analizowano z podziałem na pierwszą i drugą linię leczenia biologicznego.

6.3.1 1 linia leczenia

W niniejszym rozdziale analizowano bezpieczeństwo terapii w badaniach, które dotyczyły zastosowania badanego leku biologicznego u pacjentów po niepowodzeniu metotreksatu, u których nie stosowano uprzednio żadnego leczenia biologicznego.

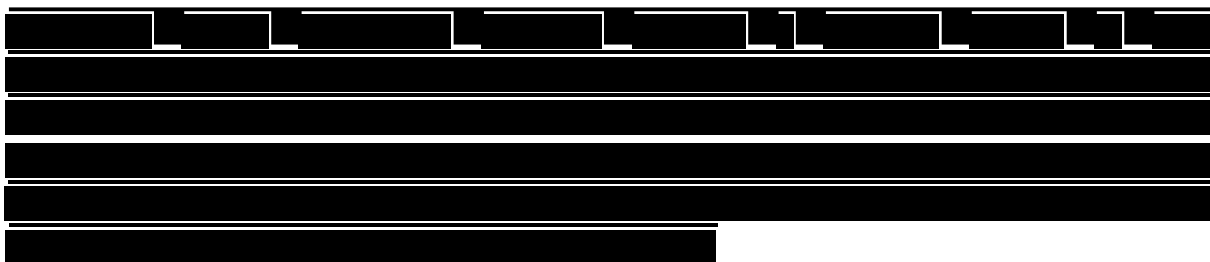
W przypadku badań, w których przytaczano wyniki dla różnych punktów czasowych (na przykład dla 12 i 24 tygodnia terapii) do analizy włączano dane dotyczące najpóźniejszego punktu czasowego.

W analizie zastosowano podział ze względu na czas obserwacji:

- 12-28 tydzień;
- 52 tydzień.

Taki podział ma na celu redukcję ryzyka popełnienia błędu systematycznego oraz uzyskanie jak najbardziej wiarygodnych porównań.

W przypadku leków, których charakterystyka produktu leczniczego dopuszcza stosowanie zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z metotreksatem, wyniki analizowano osobno dla obu tych grup, jak również łącznie.



6.3.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

6.3.1.1.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.1.1.1 16-28 tydzień

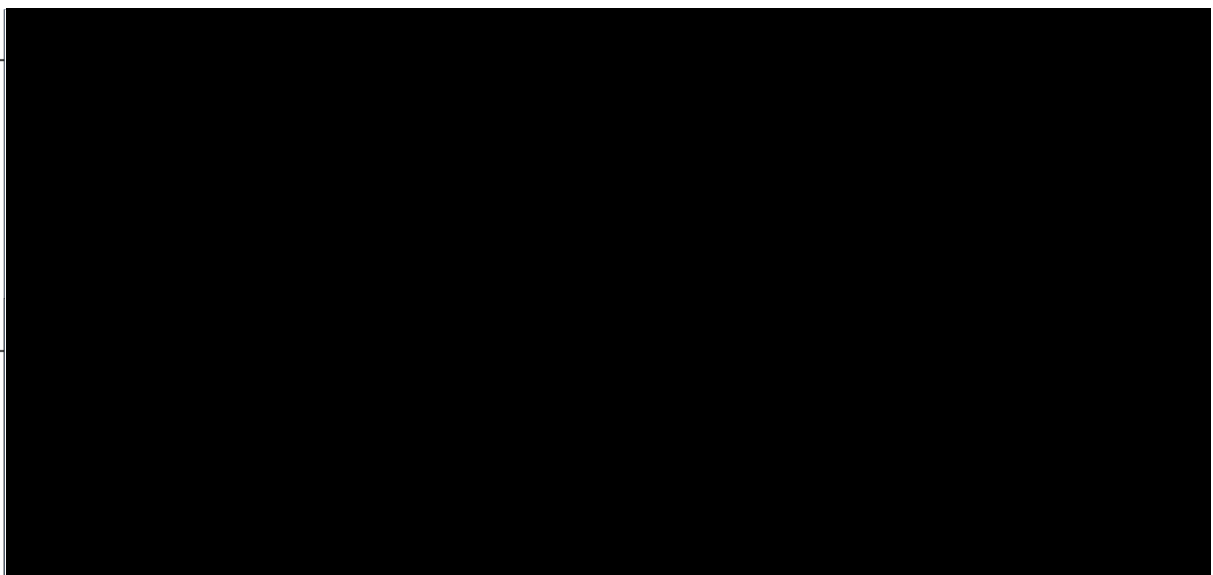
Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych w 12-28 tygodniu w grupie otrzymujących abatacept we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu ██████

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

Tabela 211. Zdarzenia niepożądane ogółem – abatacept vs ██████ – 16-28 tydzień.

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

Rysunek 54. Zdarzenia niepożądane ogółem – abatacept vs ██████ – 16-28 tydzień.



6.3.1.1.2 52 tydzień

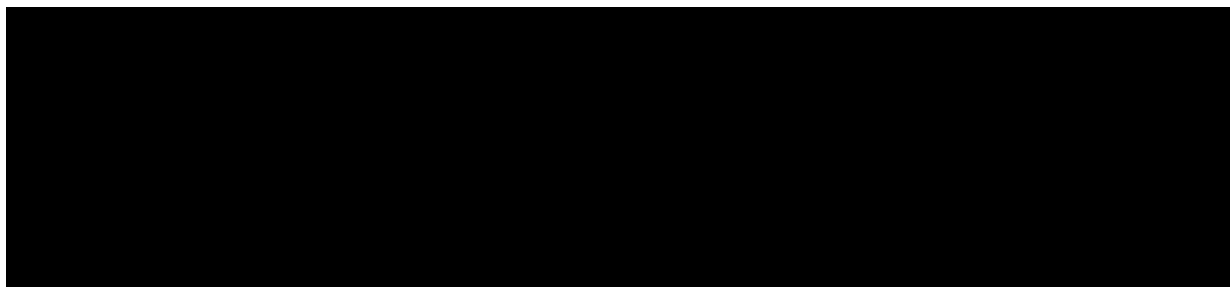
Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych w 52 tygodniu w grupie otrzymujących abatacept w [REDACTED]

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

Tabela 212. Zdarzenia niepożądane ogółem – abatacept vs [REDACTED] – 52 tydzień.

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

Rysunek 55. Zdarzenia niepożądane ogółem – abatacept vs [REDACTED] – 52 tydzień.



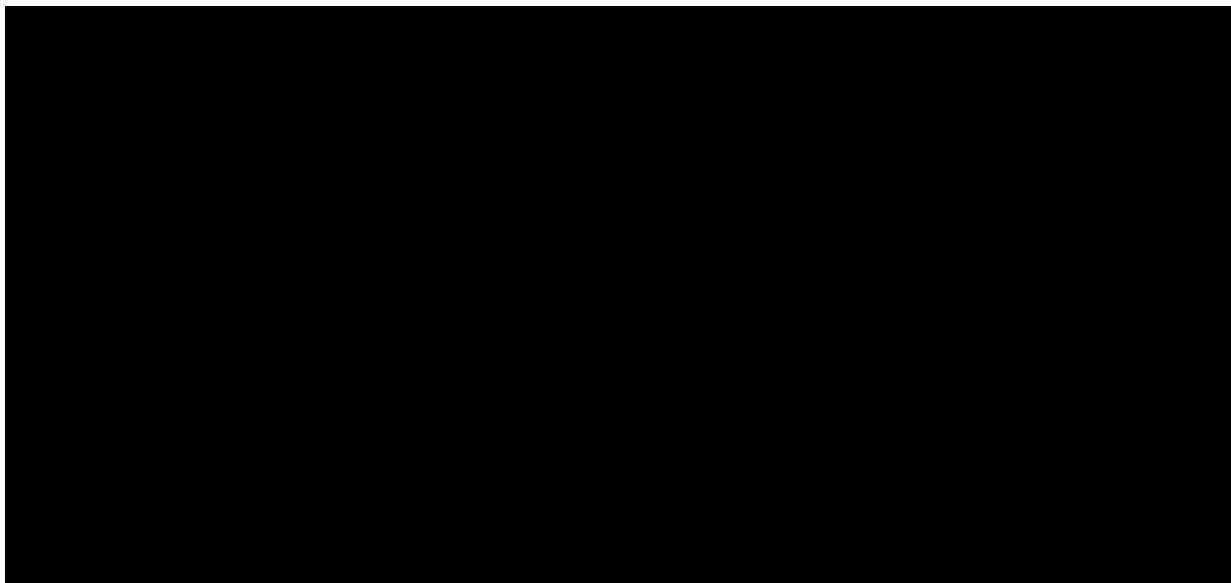
6.3.1.1.2 [REDACTED]

6.3.1.1.2.1 12-24 tydzień

Jako że zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego [REDACTED]

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

Rysunek 56. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 12-24 tydzień.



6.3.1.1.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.1.3.1 16-20 tydzień

W przypadku porównania ██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

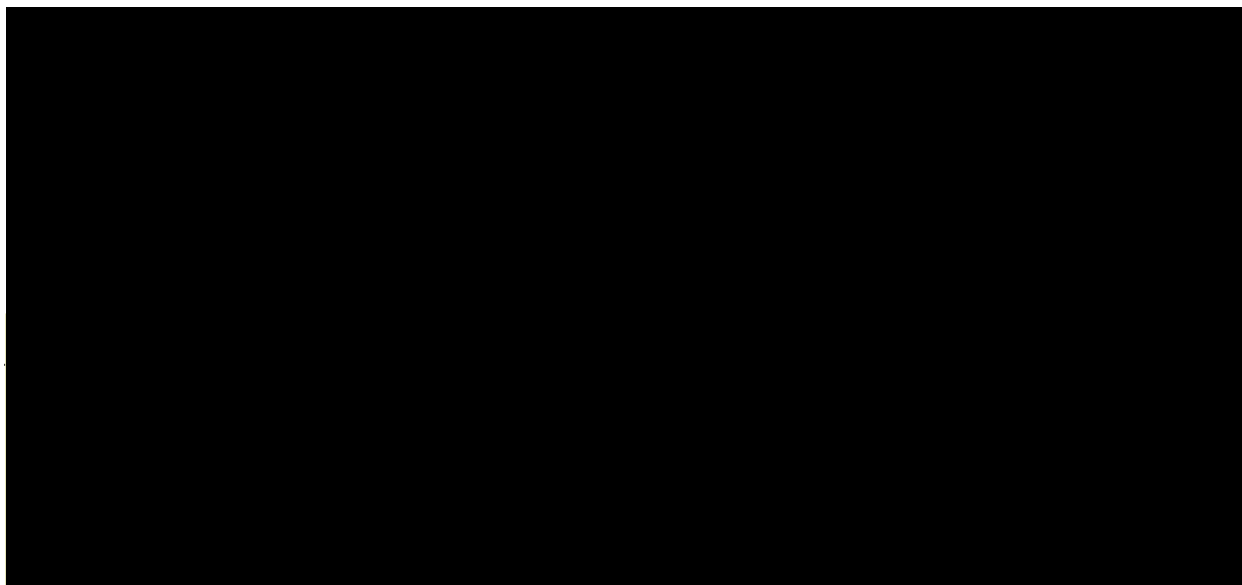
██████████

██████████

Tabela 214. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 16-20 tydzień.

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

Rysunek 57. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 16-20 tydzień.



6.3.1.1.4 ██████████

6.3.1.1.4.1 12 tydzień

Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych w 12 tygodniu w przypadku

██████████
██████████
██████████
██████████ – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 215. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 12 tydzień.

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

* liczby przeliczone z procentów.

6.3.1.1.5 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

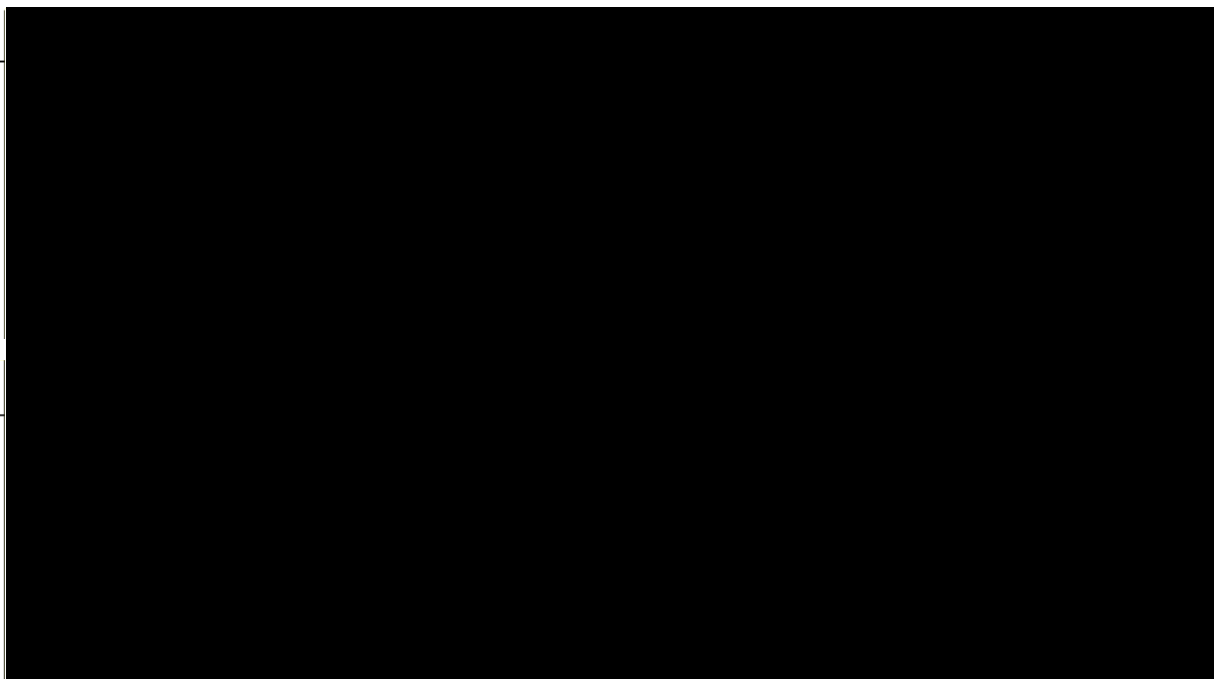
6.3.1.1.5.1 14-24 tydzień

W przypadku porównania ██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Tabela 216. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 14-28 tydzień.

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

Rysunek 58. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 14-28 tydzień.



6.3.1.1.6 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.1.6.1 12-24 tydzień

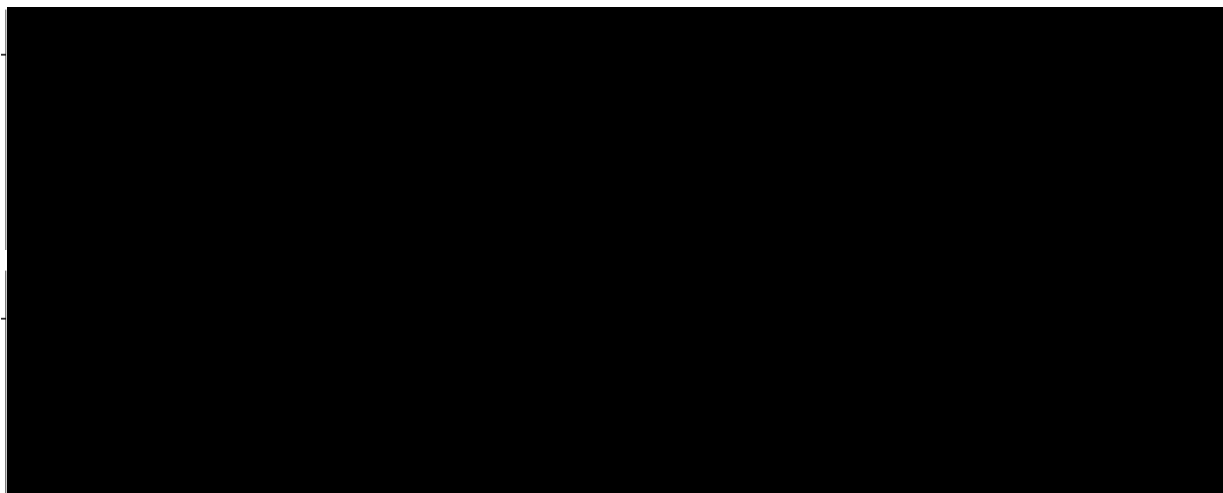
Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych w 12-24 tygodniu w grupie otrzymujących ██████████

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

Tabela 217. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 12-24 tydzień.

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

Rysunek 59. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 12-24 tydzień.



6.3.1.1.7 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.1.7.1 16-24 tydzień

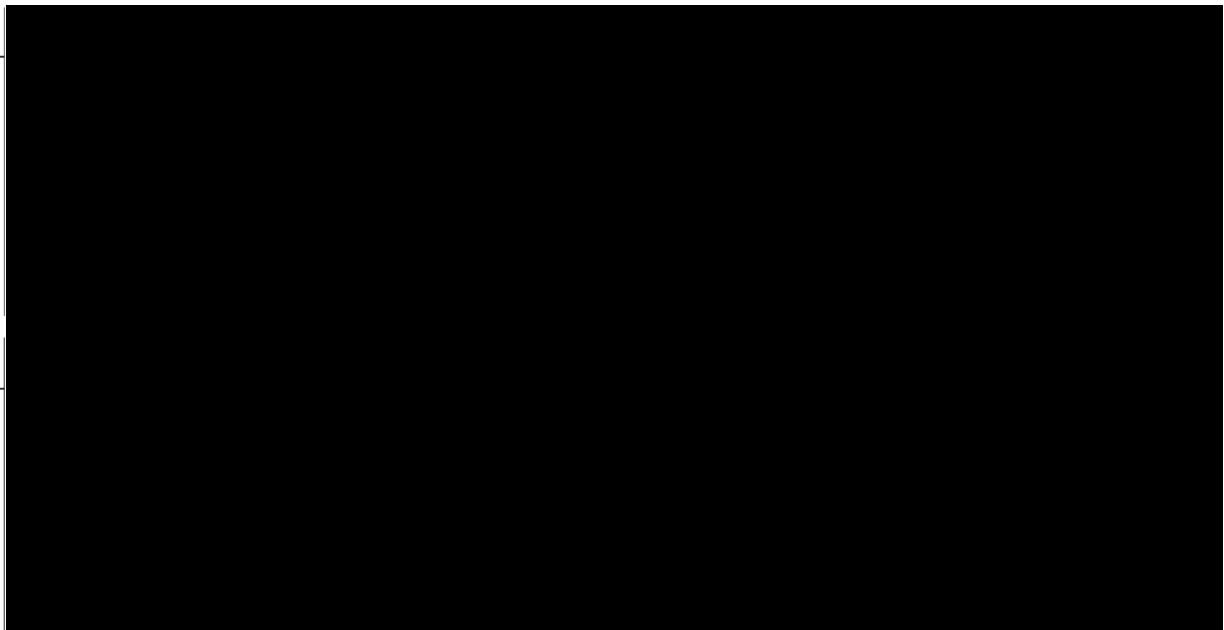
Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych w 12-24 tygodniu w grupie otrzymujących ██████████

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

Tabela 218. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 16-24 tydzień.

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

Rysunek 60. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 16-24 tydzień.



6.3.1.1.8 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem ██████████

6.3.1.1.8.1 52 tydzień

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą abataceptu i grupą ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 219. Zdarzenia niepożądane ogółem – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.3.1.1.9 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem ██████████

6.3.1.1.9.1 52 tydzień

Zdarzenia niepożądane łącznie występowały z porównywalną częstością w grupie abataceptu i grupie ██████████

██████████ – patrz poniższa tabela.

Tabela 220. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 52 tydzień.

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

6.3.1.2 Zgony

6.3.1.2.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.2.1.1 28 tydzień

Częstość występowania zgonów w trakcie trwania badania oceniana w 28 tygodniu w badaniach dotyczących abataceptu była analizowana w ██████████

██████████ – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 221. Zgony – abatacept vs ██████ – 28 tydzień.

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

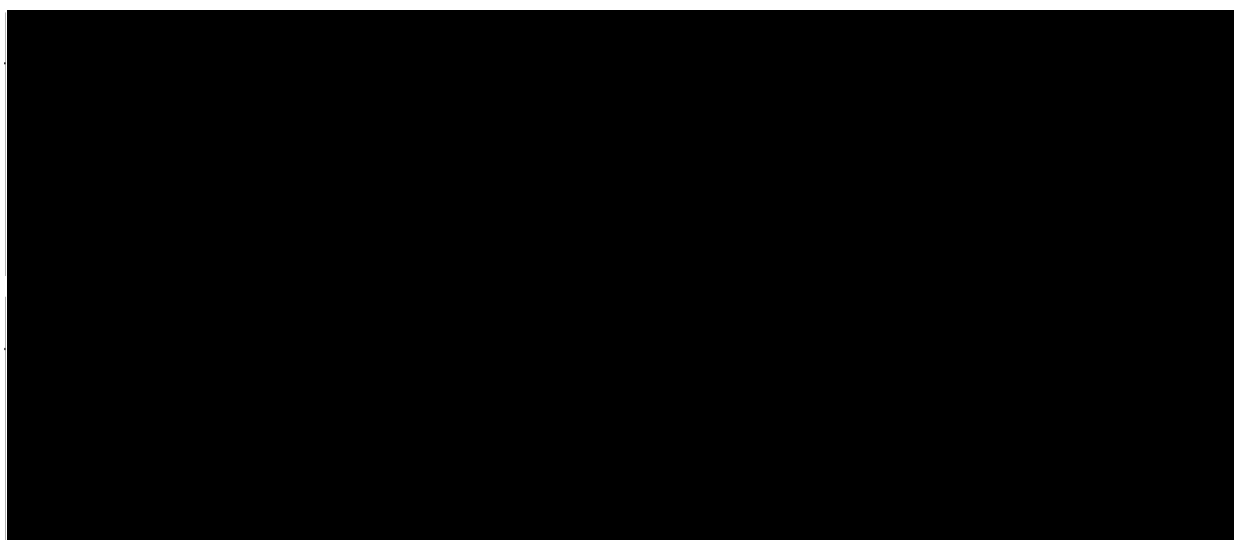
6.3.1.2.1.2 52 tydzień

W 52 tygodniu częstość występowania zgonów analizowano w ██████
 ██████
 ██████
 ██████
 ██████
 ██████

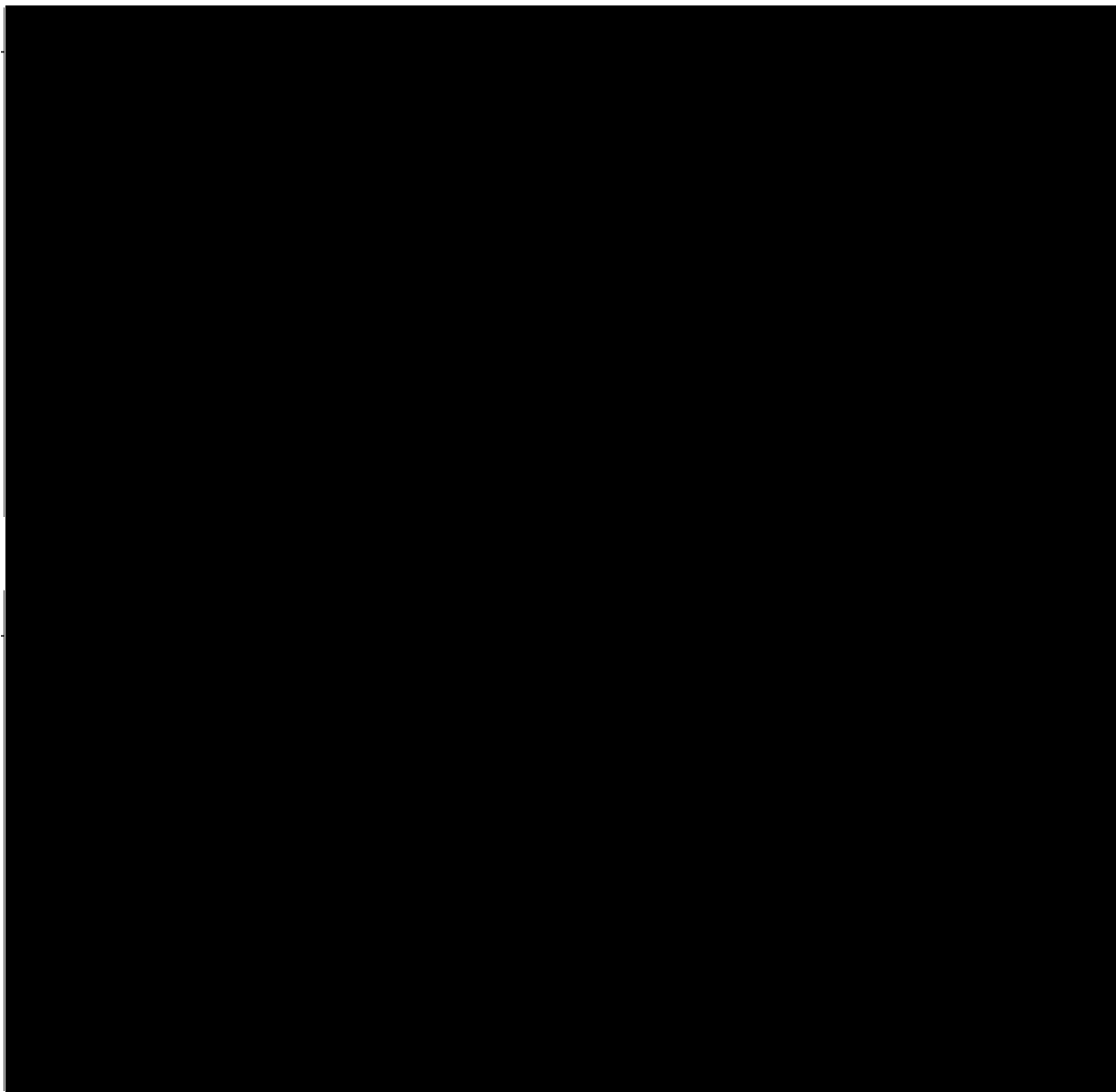
Tabela 222. Zgony – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.

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

Rysunek 61. Zgony – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.



Rysunek 62. Zgony – [REDACTED] – 12-26 tydzień.



6.3.1.2.2.2 52 tydzień

Częstość występowania zgonów w 48-tygodniowym horyzoncie obserwacji oceniano

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

– patrz tabela poniżej.

Rysunek 64. Zgony – [redacted] – 22-28 tydzień.



6.3.1.2.5 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

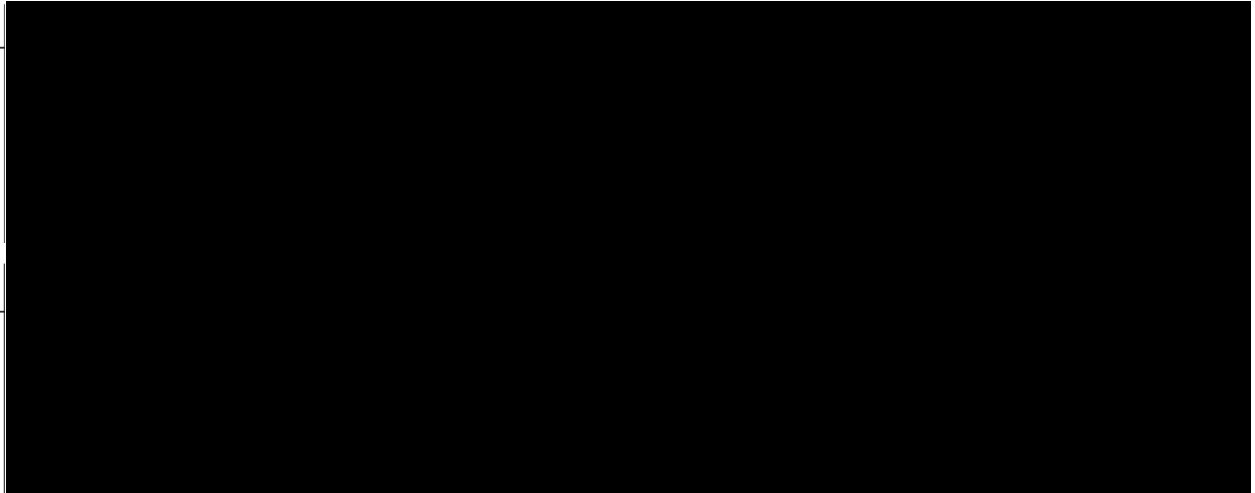
6.3.1.2.5.1 12-24 tydzień

W przypadku badań analizujących terapię [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 227. Zgony – [redacted] – 12-24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 65. Zgony – [redacted] – 12-24 tydzień.



6.3.1.2.5.2 52 tydzień

Częstość występowania zgonów w 52-tygodniowym horyzoncie obserwacji analizowano



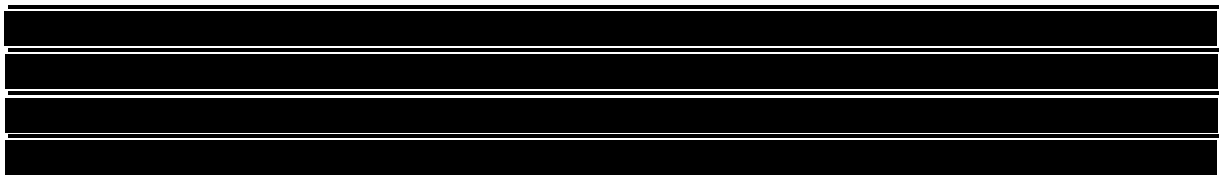
Tabela 228. Zgony – [redacted] – 52 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3.1.2.6 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.2.6.1 24 tydzień

Częstość występowania zgonów w 24 tygodniu analizy w przypadku badań dotyczących

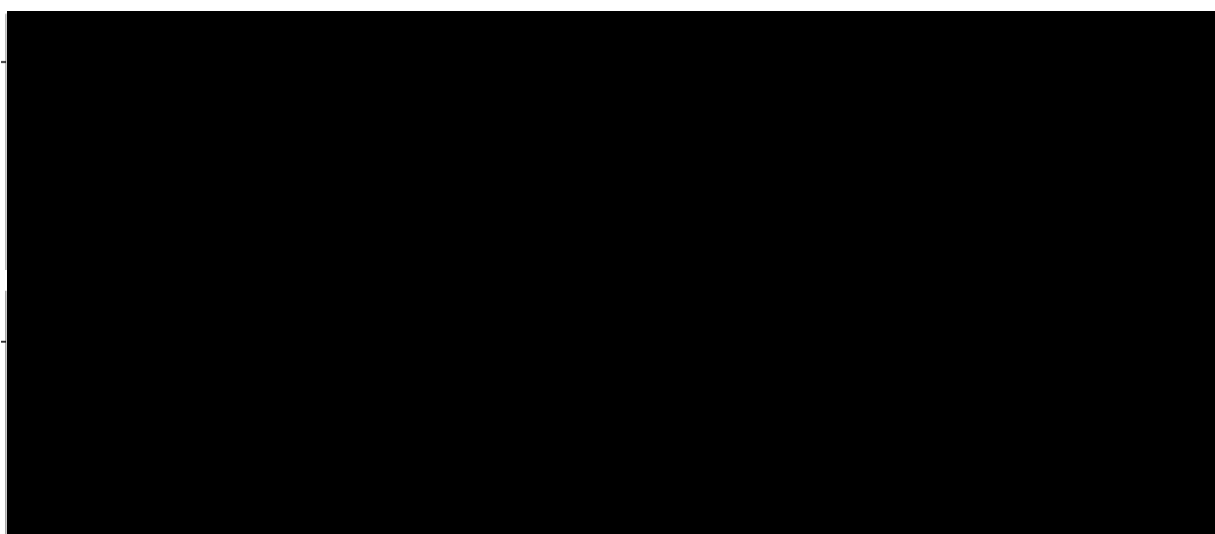


[redacted] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 229. Zgony - [redacted] - 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]

Rysunek 66. Zgony - [redacted] - 24 tydzień.



6.3.1.2.6.2 52 tydzień

Częstość występowania zgonów w 52 tygodniowej obserwacji oceniono w [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Tabela 230. Zgony - [redacted] - 52 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3.1.2.7 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.2.7.1 52 tydzień

Częstość występowania zgonów w badaniu ██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz poniższa tabela.

Tabela 231. Zgony – abatacept vs ██████████ –52 tydzień.

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

6.3.1.2.8 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem ██████████

6.3.1.2.8.1 52 tydzień

Częstość występowania zgonów w trakcie trwania badania ██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 232. Zgony – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.3.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

6.3.1.3.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.3.1.1 24-28 tydzień

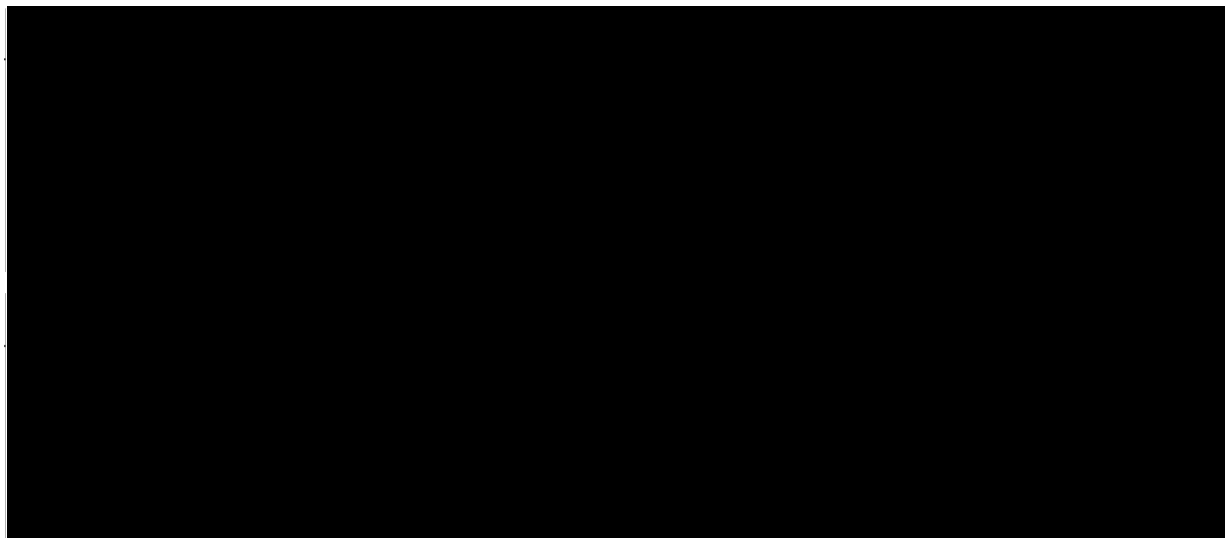
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w 24-28-tygodniowym horyzoncie obserwacji w grupie otrzymujących abatacept w badaniach włączonych do przeglądu dotyczących pierwszej linii leczenia ██████████
 ██████████ – patrz tabela

i rysunek poniżej. [REDACTED]

Tabela 233. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs [REDACTED] – 24-28 tydzień.

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

Rysunek 67. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs [REDACTED] – 24-28 tydzień.



6.3.1.3.1.2 52 tydzień

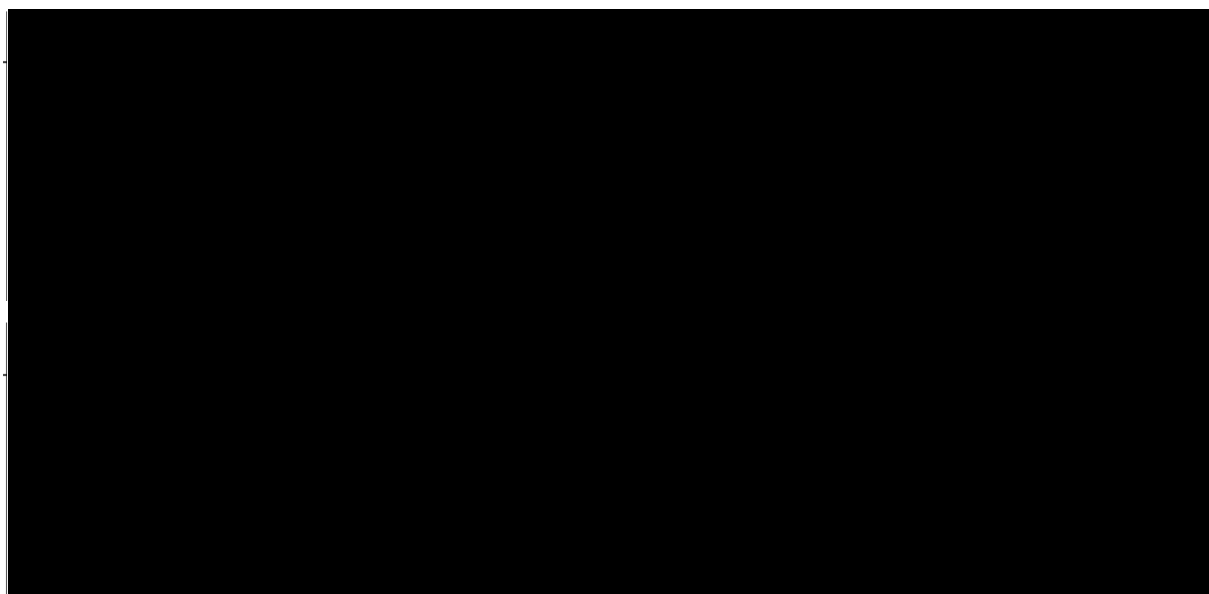
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii w horyzoncie obserwacji wynoszącym 52 tygodni w grupie otrzymujących abatacept w badaniach włączonych do przeglądu dotyczących pierwszej linii leczenia [REDACTED]



Tabela 234. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.

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

Rysunek 68. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.



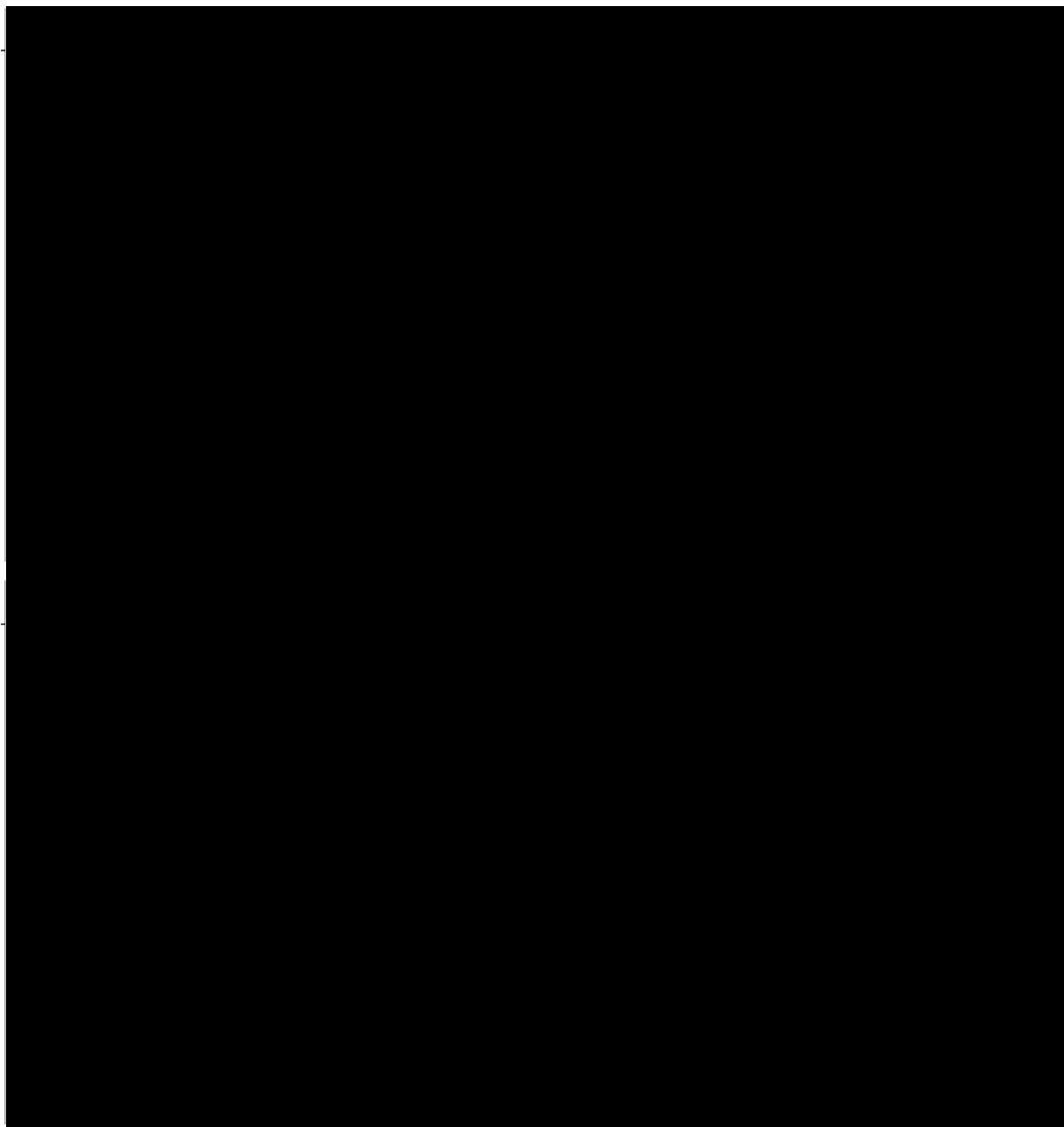
██████ ██████

6.3.1.3.2.1 12-26 tydzień

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w 12-26 tygodniu w grupie otrzymujących ██████

████████████████████

Rysunek 69. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – [REDACTED]
[REDACTED] – 12-26 tydzień.



6.3.1.3.2.2 52 tydzień

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w 52 tygodniowym horyzoncie obserwacji analizowano w [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 236. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████
 ██████████ – 52 tydzień.

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

6.3.1.3.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

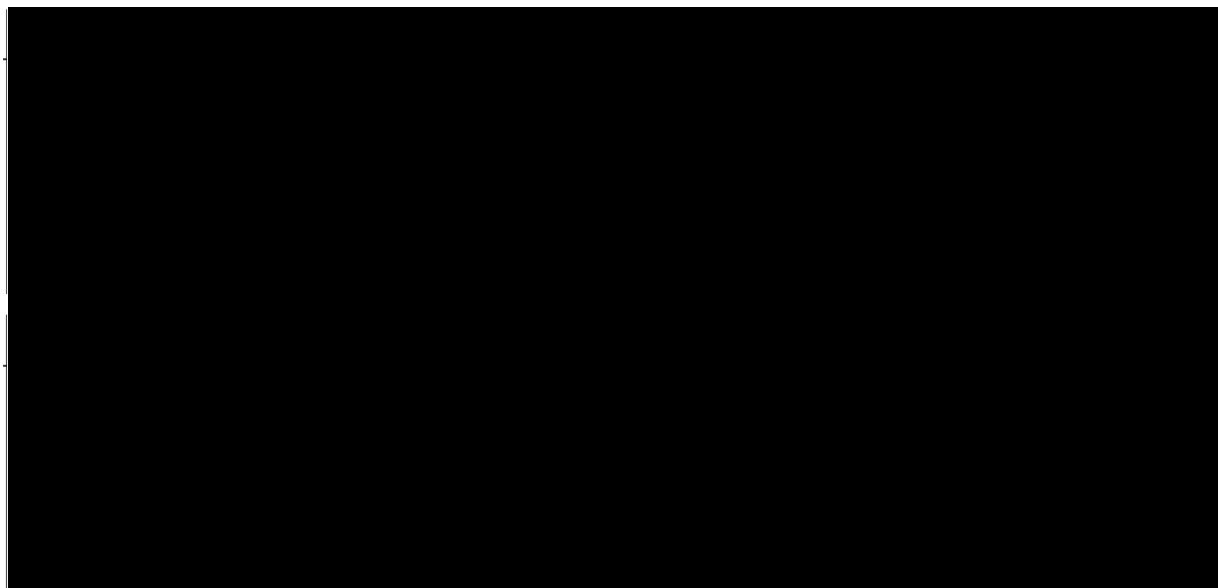
6.3.1.3.3.1 16-20 tydzień

W przypadku porównania ██████████
 ██████████
 ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

Tabela 237. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████
 ██████████ – 16-20 tydzień.

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

Rysunek 70. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – [REDACTED]
[REDACTED] – 16-20 tydzień.



[REDACTED] [REDACTED]

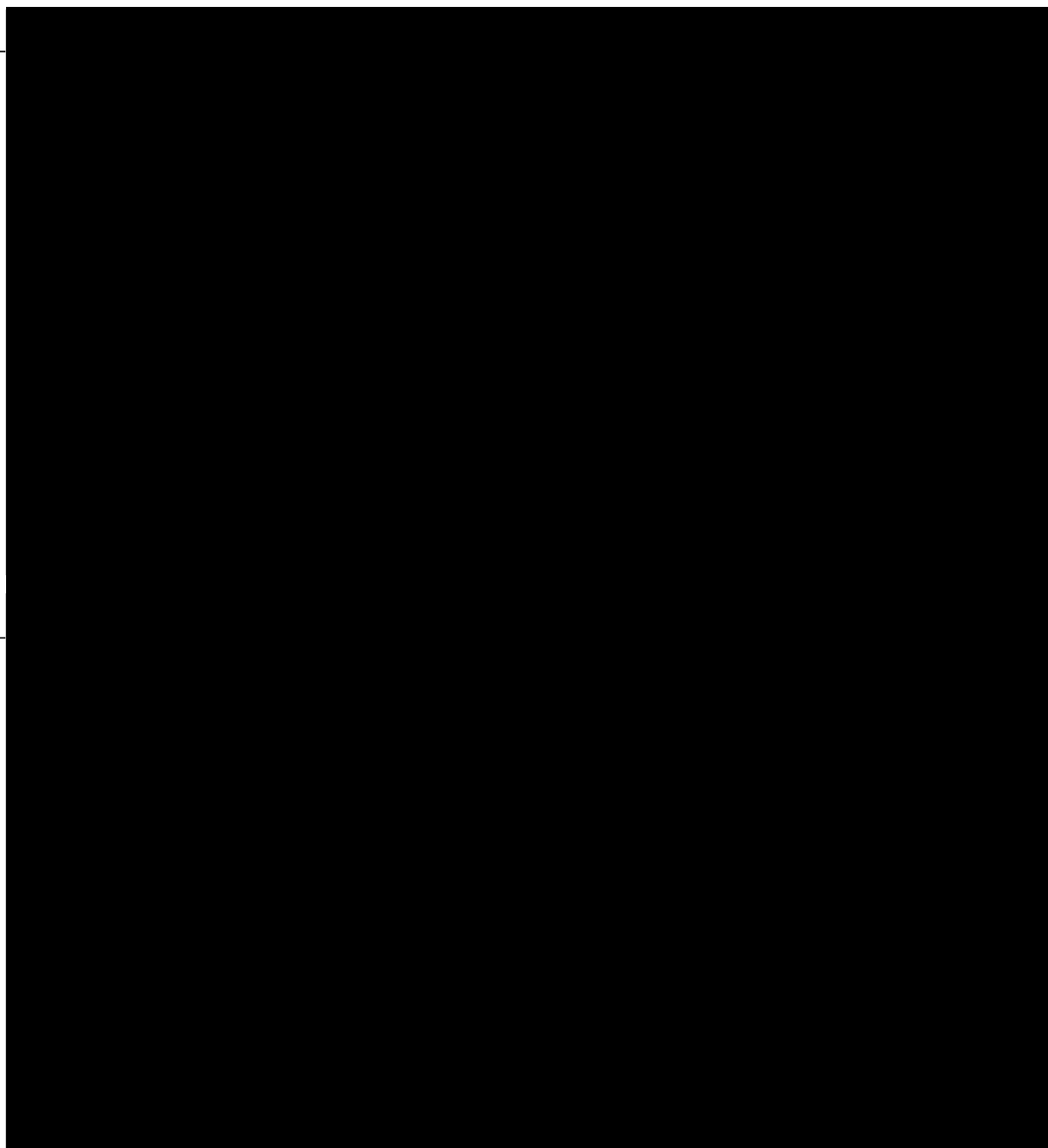
6.3.1.3.4.1 12-24 tydzień

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w 12-24 tygodniu w grupie otrzymujących [REDACTED]

[REDACTED] – patrz poniższa tabela oraz rysunek.

Tabela 238. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – [REDACTED]

Rysunek 71. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████
██████████ – 12-24 tydzień.



6.3.1.3.5 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.3.5.1 14-28 tydzień

W przypadku trzech badań włączonych do przeglądu ██████████
██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

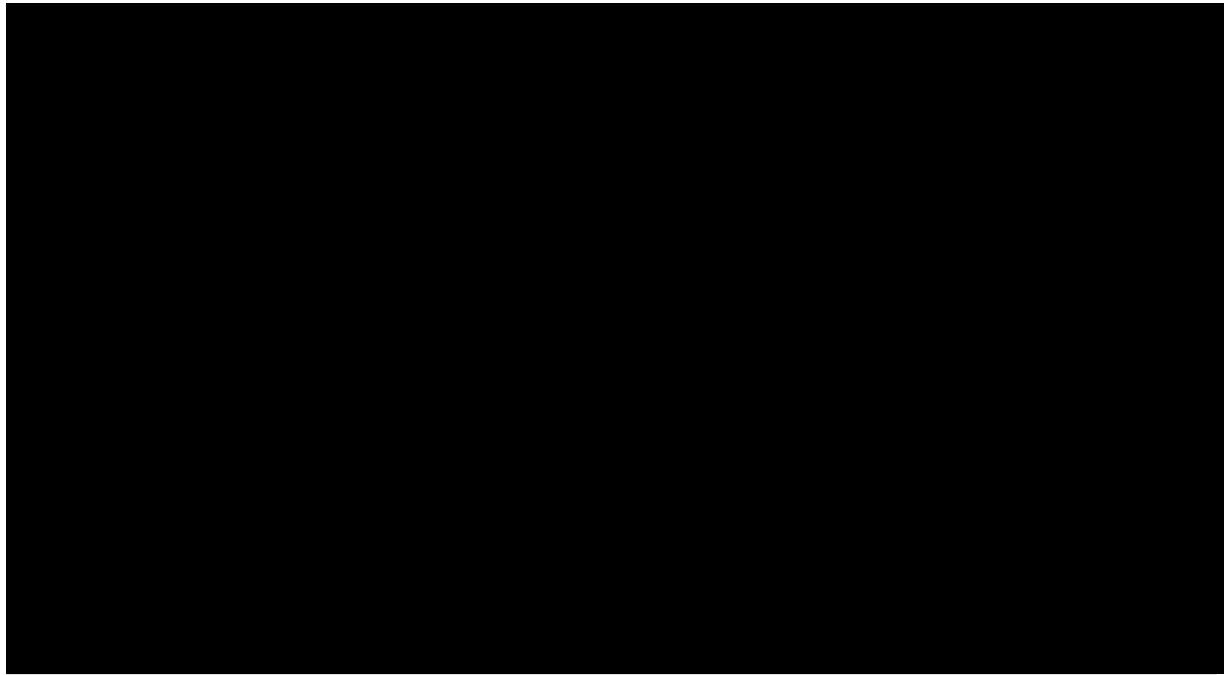
[Redacted]

[Redacted] - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 239. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - [Redacted]
 [Redacted] - 14-28 tydzień.

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

Rysunek 72. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - [Redacted]
 [Redacted] - 14-28 tydzień.



**6.3.1.3.6 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted]
w skojarzeniu z metotreksatem**

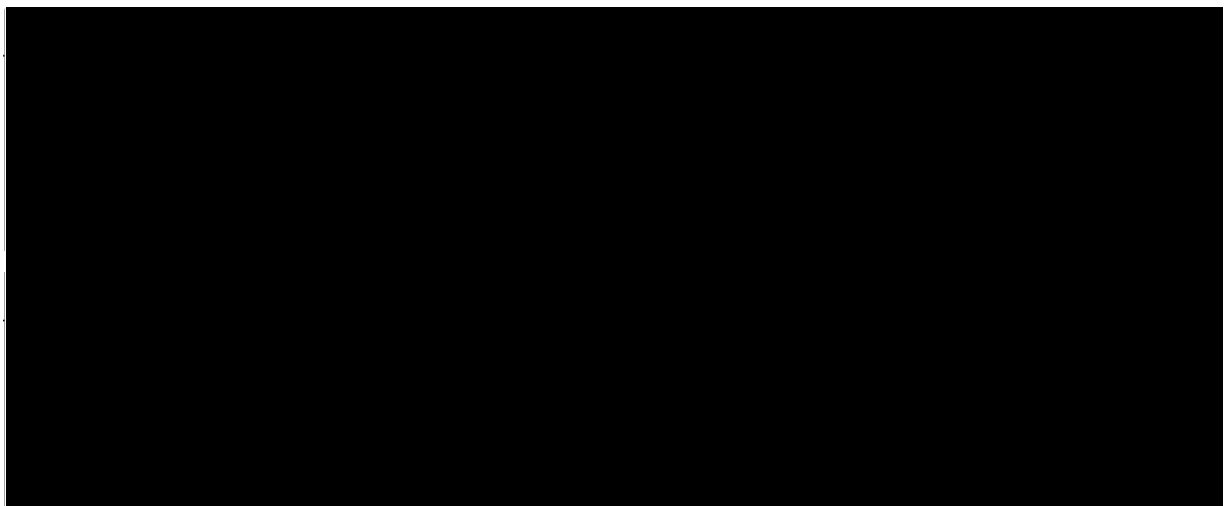
6.3.1.3.6.1 12-24 tydzień

W dwóch badaniach dotyczących [redacted]
[redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 240. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – [redacted]
[redacted] – 12-24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 73. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – [redacted]
[redacted] – 12-24 tydzień.



6.3.1.3.6.2 52 tydzień

W zakresie obserwacji 52-tygodniowej – do analizy włączono [REDACTED]

Tabela 241. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – [REDACTED]
[REDACTED] – 52 tydzień.

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

6.3.1.3.7 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.3.7.1 16-24 tydzień

W przypadku [REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 243. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ – 52 tydzień.

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

6.3.1.3.8 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.3.8.1 52 tydzień

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 244. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.3.1.3.9 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.3.10 52 tydzień

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały ██████████

Tabela 245. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.3.1.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

6.3.1.4.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs placebo w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.4.1.1 16-28 tydzień

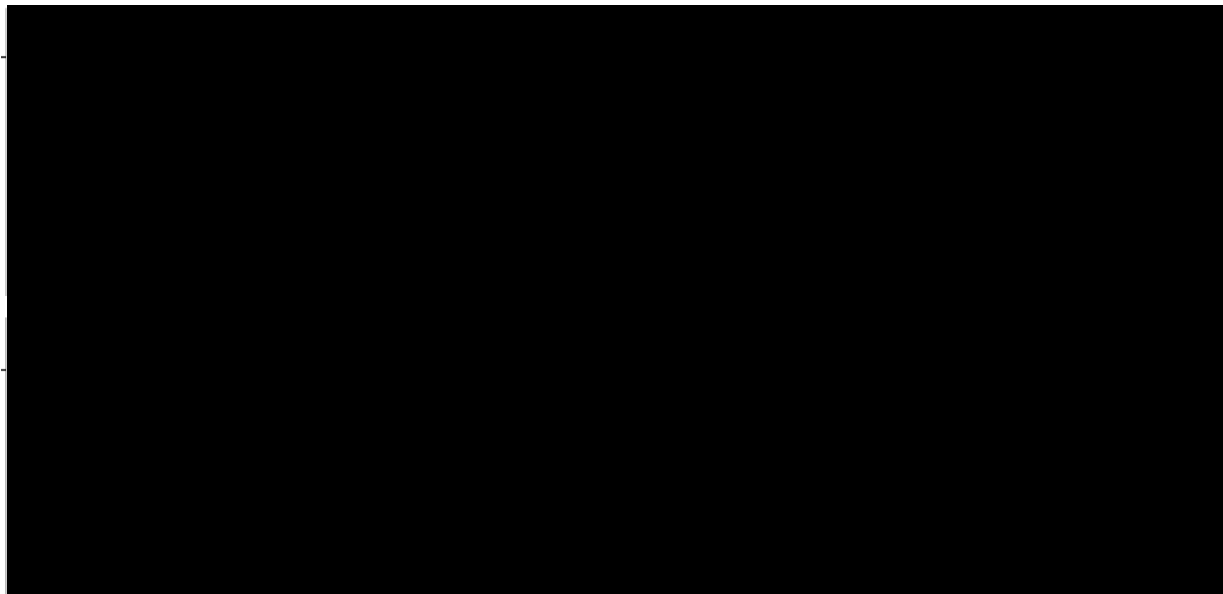
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 16-28 tygodniu w grupie otrzymujących abatacept we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu dotyczących pierwszej linii leczenia biologicznego [REDACTED]

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

Tabela 246. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs [REDACTED] – 16-28 tydzień.

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

Rysunek 75. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ – 16-28 tydzień.



6.3.1.4.1.2 52 tydzień

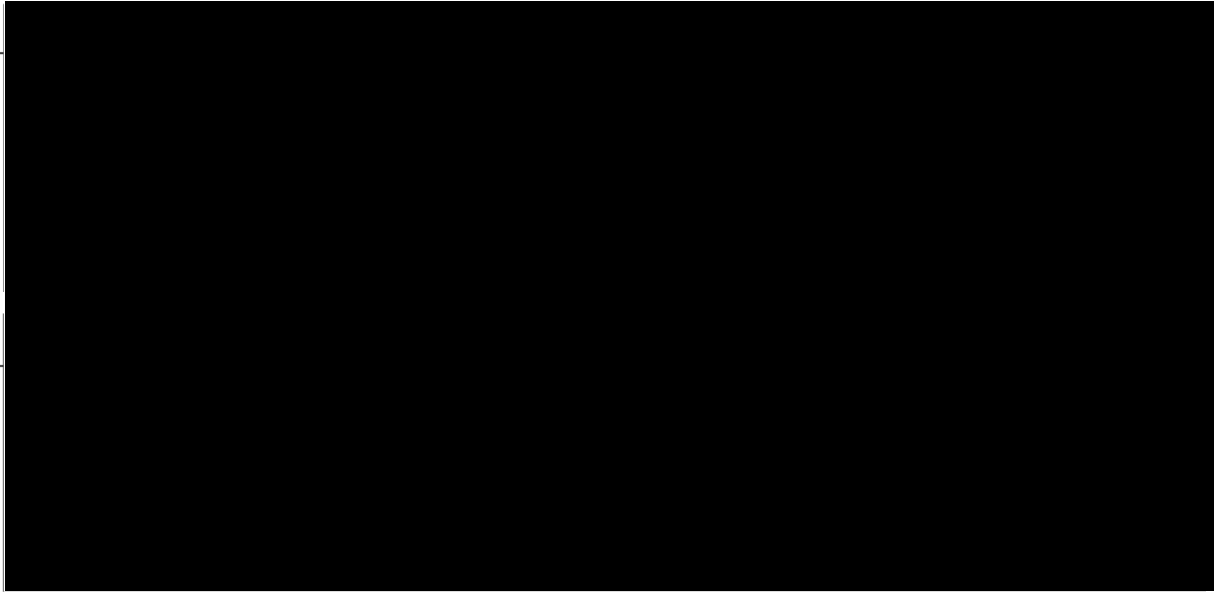
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 52 tygodniu w grupie otrzymujących abatacept w ██████████

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

Tabela 247. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

Rysunek 76. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – [REDACTED] – 52 tydzień.



[REDACTED]

6.3.1.4.2.1 12-26 tydzień

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 12-26 tygodniu w grupie otrzymujących [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

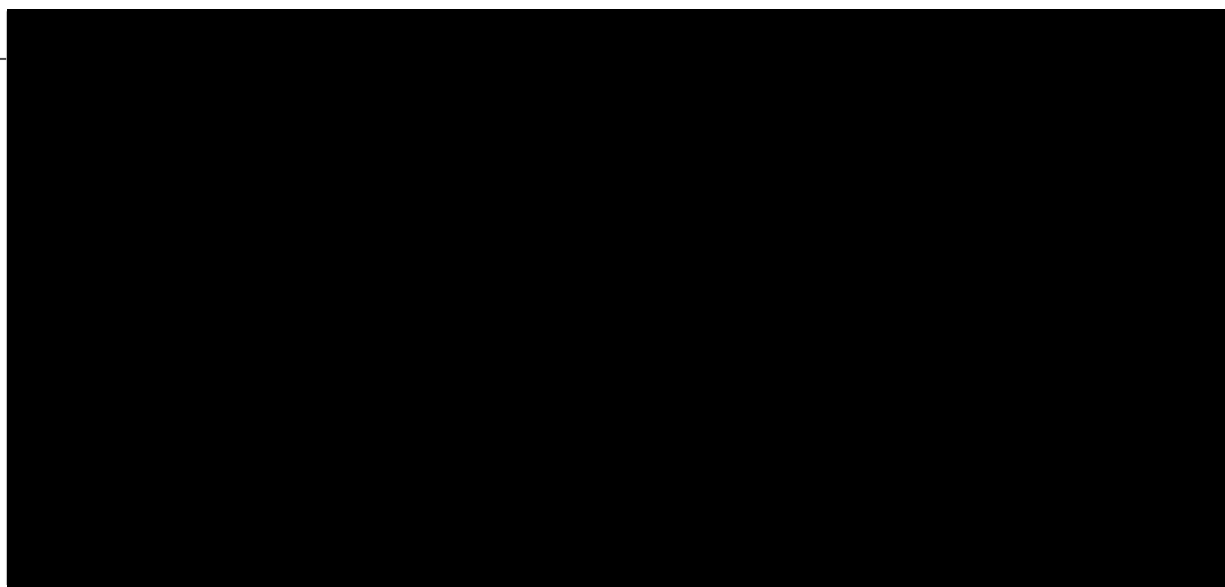
[REDACTED]

[REDACTED] – patrz poniższa tabela oraz rysunek.

Tabela 248. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - [REDACTED] -
12-26 tydzień.

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

Rysunek 77. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - [REDACTED] -
12-26 tydzień.



6.3.1.4.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.4.3.1 16 tydzień

W zakresie badań dotyczących ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 249. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ – 16 tydzień.

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

6.3.1.4.4 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

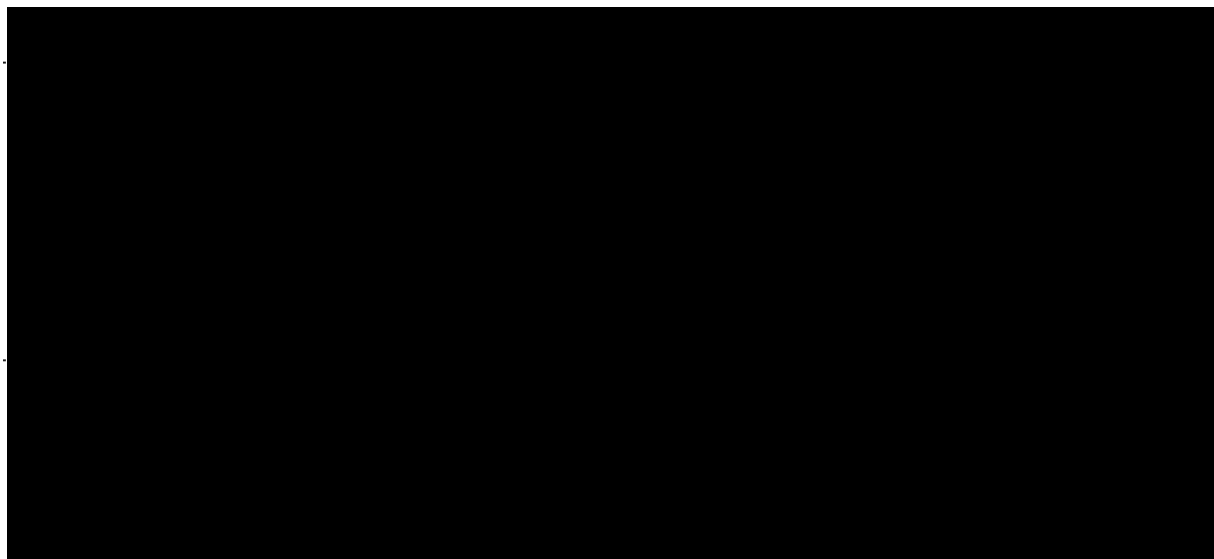
6.3.1.4.4.1 18-24 tydzień

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 18-24 tygodniu badania analizowano w ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

Tabela 250. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ – 18-24 tydzień.

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

Rysunek 78. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - [REDACTED] - 18-24 tydzień.



6.3.1.4.5 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.4.5.1 24 tydzień

W badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 251. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - [REDACTED] - 24 tydzień.

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

6.3.1.4.6 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.4.6.1 16 tydzień

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 16 tygodniu była oceniana w [REDACTED]

[Redacted text]

Tabela 252. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – [Redacted] – 16 tygodni.

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

6.3.1.4.7 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [Redacted] w skojarzeniu z metotreksatem [Redacted]

6.3.1.4.7.1 52 tydzień

Zdarzenia niepożądane mające związek z zastosowanym leczeniem występowały

[Redacted text]

[Redacted text] – patrz tabela poniżej.

Tabela 253. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs [Redacted] – 52 tydzień.

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

6.3.1.4.8 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [Redacted] w skojarzeniu z metotreksatem [Redacted]

6.3.1.4.8.1 52 tydzień

[Redacted text]

[Redacted text] – patrz tabela poniżej.

Tabela 254. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs [REDACTED] – 52 tydzień.

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	n	%	n	%		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.1.5 Poważne zdarzenia niepożądane

6.3.1.5.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.5.1.1 16-24 tydzień

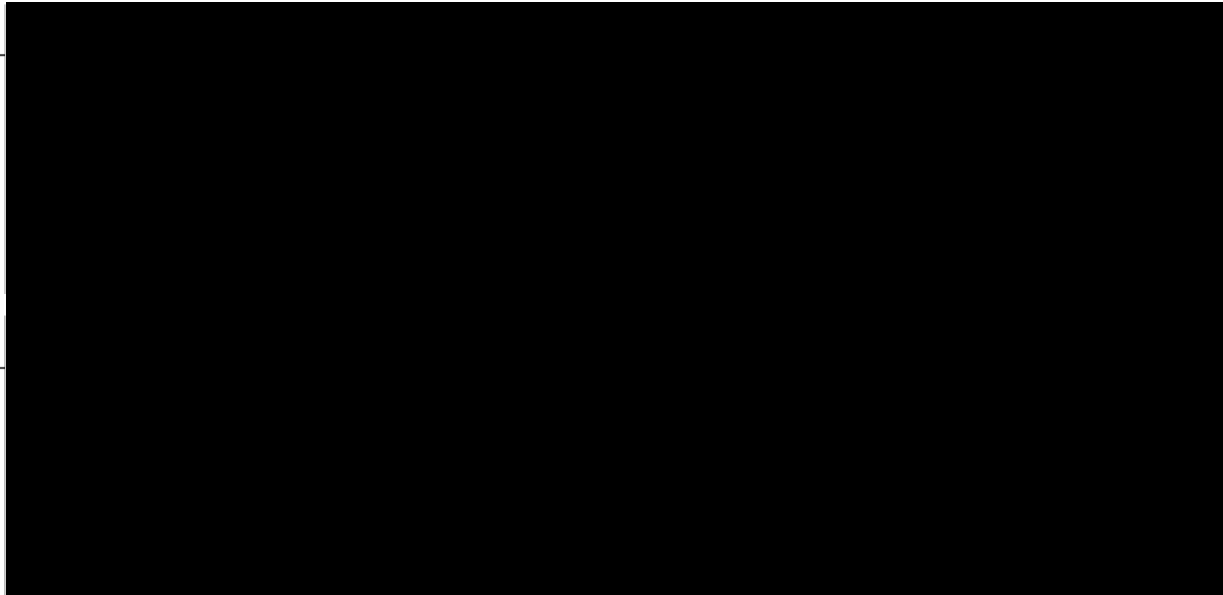
W przypadku porównania abataceptu z [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	n	%	n	%	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 255. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs [REDACTED] – 16-24 tydzień.

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	n	%	n	%		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rysunek 79. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs ██████ – 16-24 tydzień.



6.3.1.5.1.2 52 tydzień

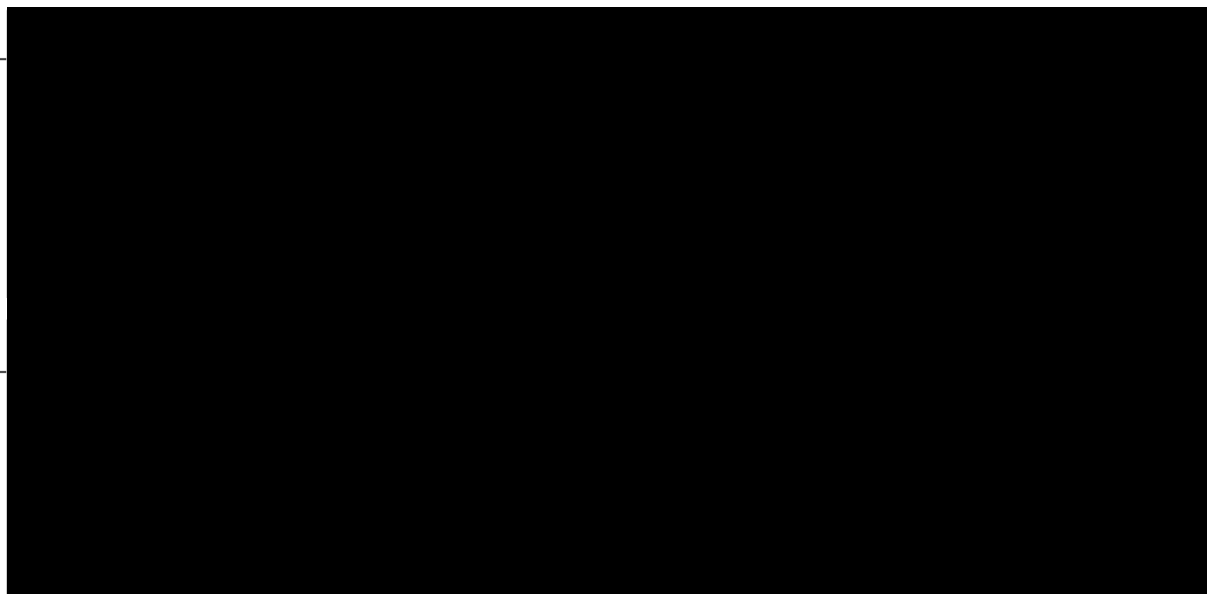
Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w 52 tygodniu w grupie otrzymujących abatacept w badaniach włączonych do przeglądu dotyczących pierwszej linii leczenia biologicznego ██████

█████
█████
█████
█████
█████

Tabela 256. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.

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

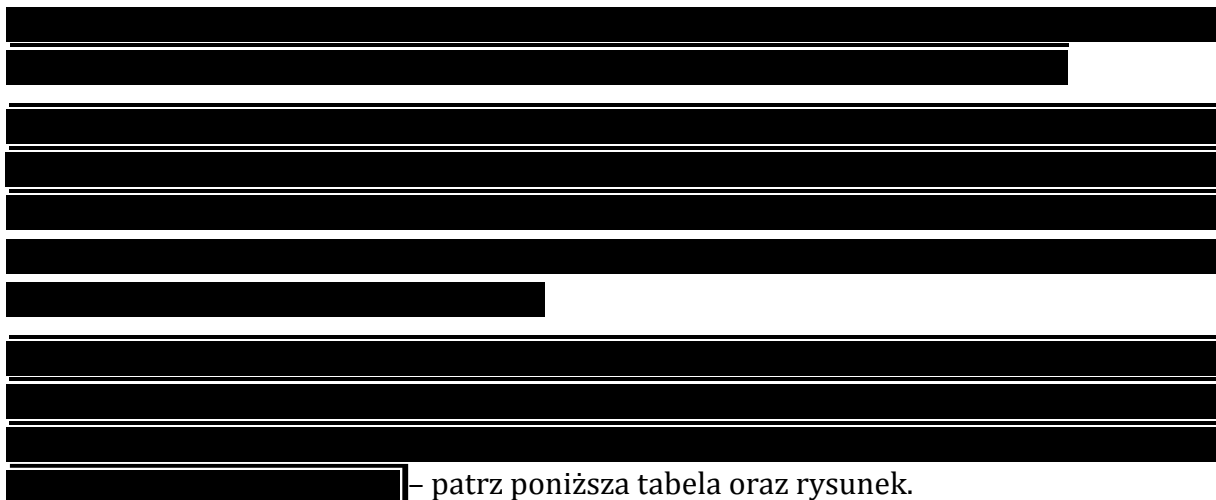
Rysunek 80. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs [REDACTED] – 52 tygodni.



[REDACTED]

6.3.1.5.2.1 24-26 tydzień

Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych w 24 tygodniu w grupie otrzymujących [REDACTED]



[REDACTED] – patrz poniższa tabela oraz rysunek.

6.3.1.5.3 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.5.3.1 16-20 tydzień

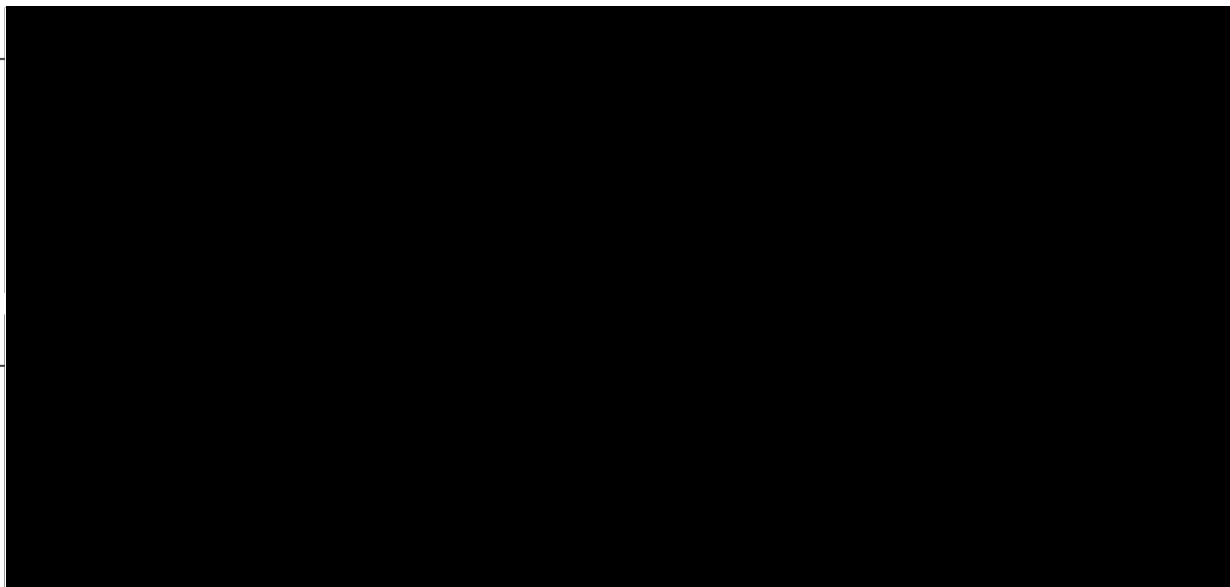
Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w 16-20 tygodniu w grupie otrzymujących [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 258. Poważne zdarzenia niepożądane – [redacted] – 16-20 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 82. Poważne zdarzenia niepożądane – [redacted] – 16-20 tydzień.



[REDACTED]

6.3.1.5.4.1 12-24 tydzień

W badaniach dotyczących skojarzenia etanerceptu z metotreksatem, poważne zdarzenia niepożądane w 12-24 tygodniu terapii występowały [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

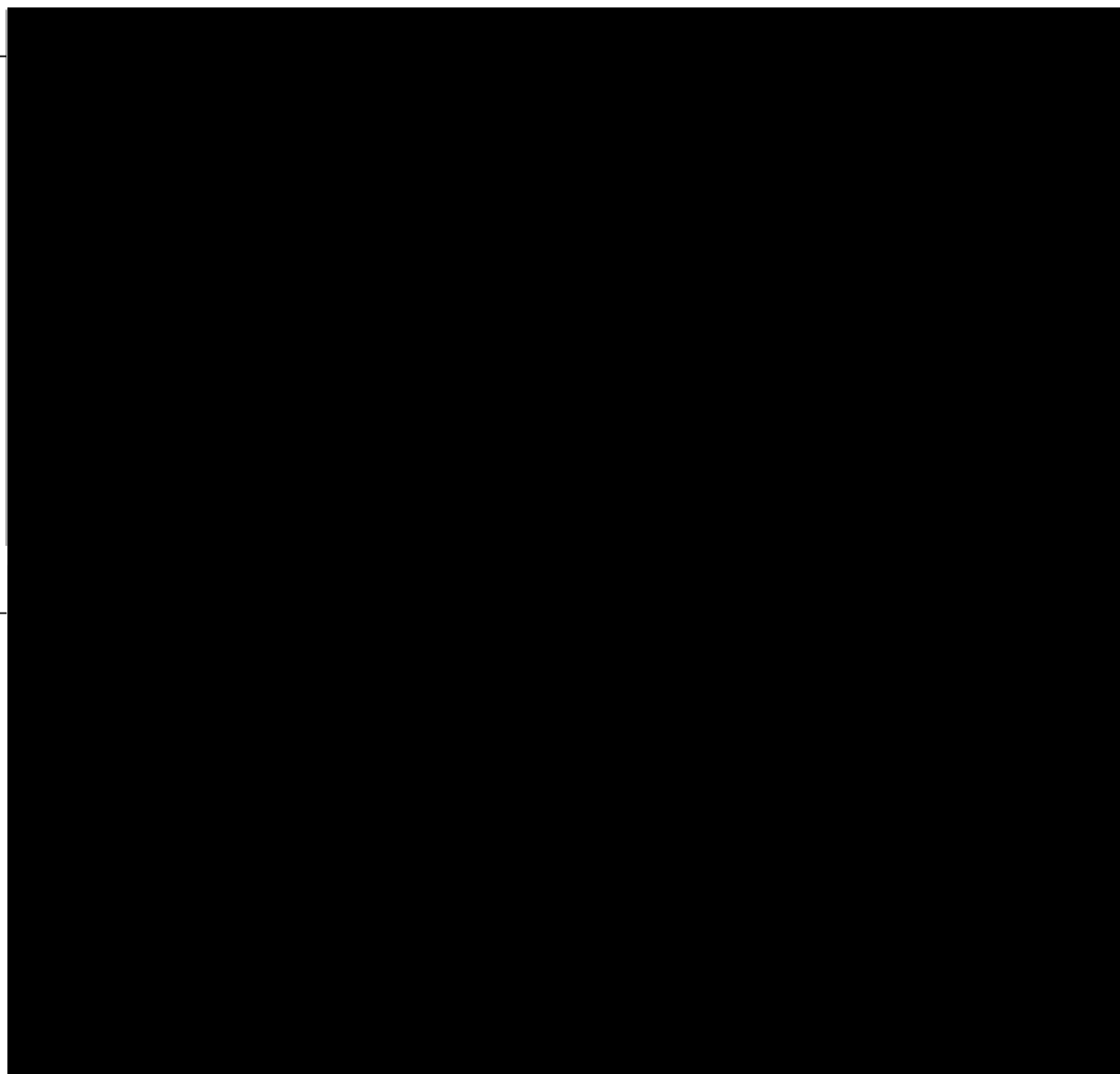
[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 259. Poważne zdarzenia niepożądane – [REDACTED] – 12-24 tydzień.

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

Rysunek 83. Poważne zdarzenia niepożądane – [redacted] – 12-24 tydzień.



Test for subgroup differences: Chi² = 0.13, df = 1 (P = 0.72), I² = 0%

6.3.1.5.5 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.5.5.1 14-28 tydzień

Występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych w 14-28 tygodniu oceniano [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 261. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 54 tydzień.

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

**6.3.1.5.6 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████
w skojarzeniu z metotreksatem**

6.3.1.5.6.1 24 tydzień

W 24 tygodniu częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była oceniana w ██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 262. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 24 tydzień.

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

6.3.1.5.6.2 52 tydzień

W 52 tygodniu częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była oceniana w ██████████

██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 263. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 52 tydzień.

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

6.3.1.5.7 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.5.7.1 16-24 tydzień

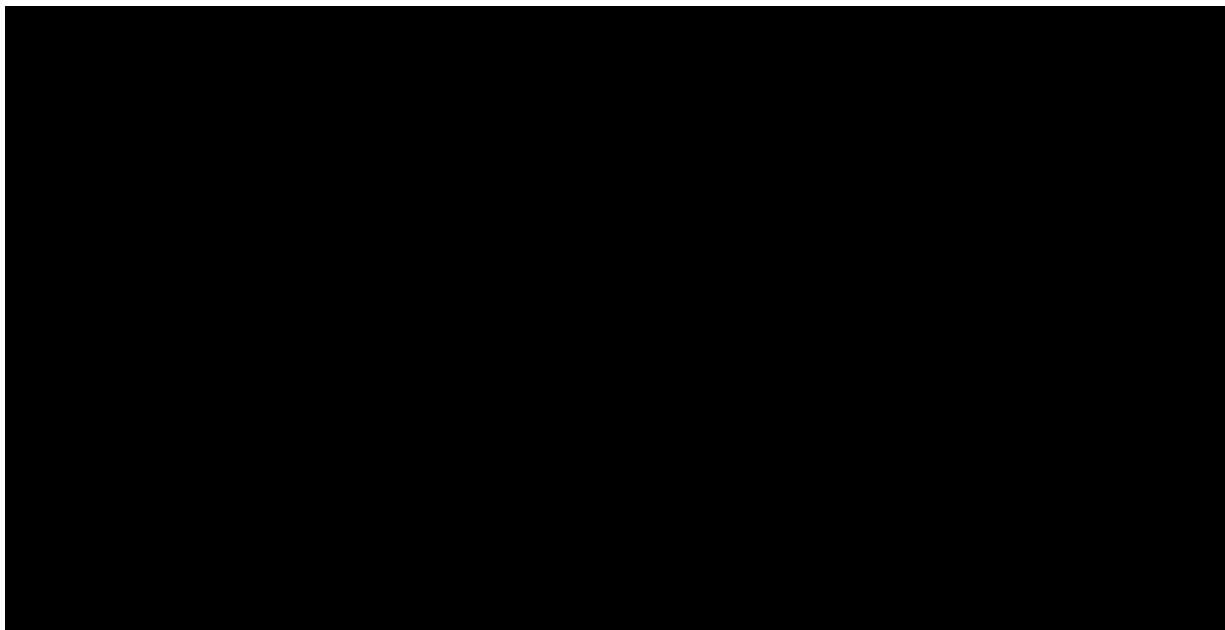
Częstość występowania poważnych działań niepożądanych w grupie otrzymujących

[Redacted table content]

Tabela 264. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 16-24 tydzień.

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

Rysunek 85. Poważne zdarzenia niepożądane – [REDACTED] – 16-24 tydzień.



[REDACTED] Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED]
[REDACTED]

6.3.1.5.8.1 52 tydzień

Poważne zdarzenia niepożądane występowały [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 265. Poważne zdarzenia niepożądane – [REDACTED] – 52 tydzień.

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

[REDACTED] Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED]
[REDACTED]

6.3.1.5.10 52 tydzień

Poważne zdarzenia niepożądane występowały [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz poniższa tabela.

Tabela 266. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.3.1.6 Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

6.3.1.6.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.6.1.1 28 tydzień

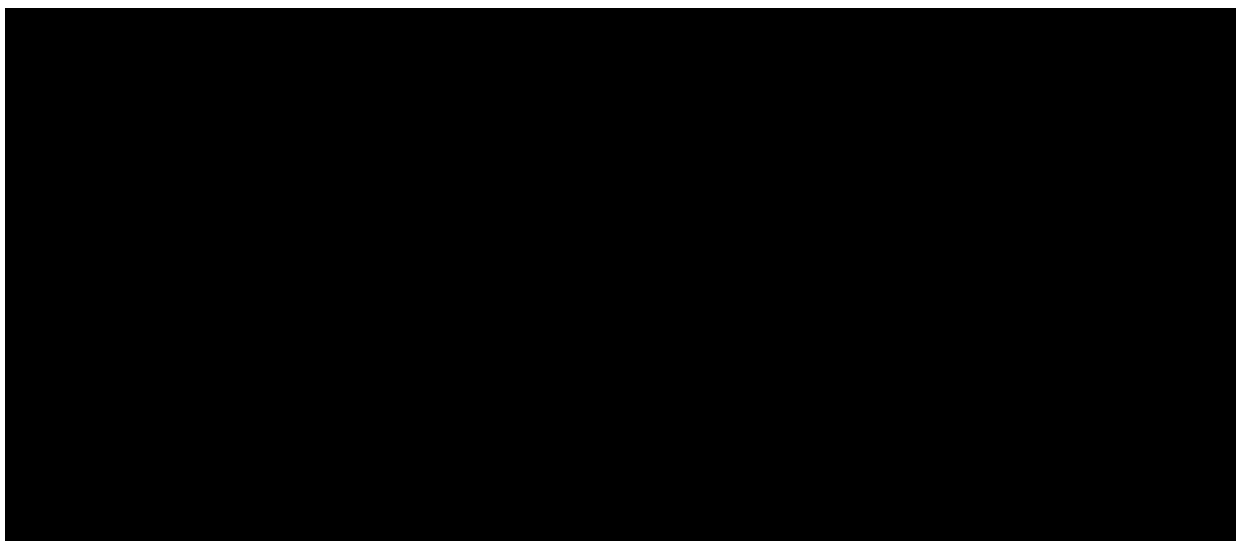
Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w 24-28-tygodniu analizowano w ██████████

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

Tabela 267. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████ – 24-28 tydzień.

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

Rysunek 86. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████ – 24-28 tydzień.



6.3.1.6.1.2 52 tydzień

Analizę danych na temat poważnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia dla 52 tygodnia przeprowadzono w ██████

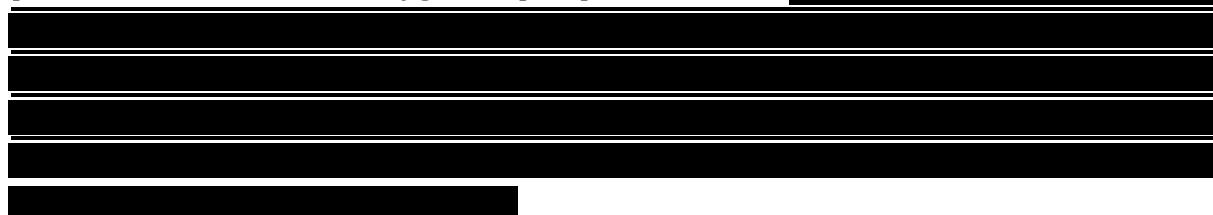
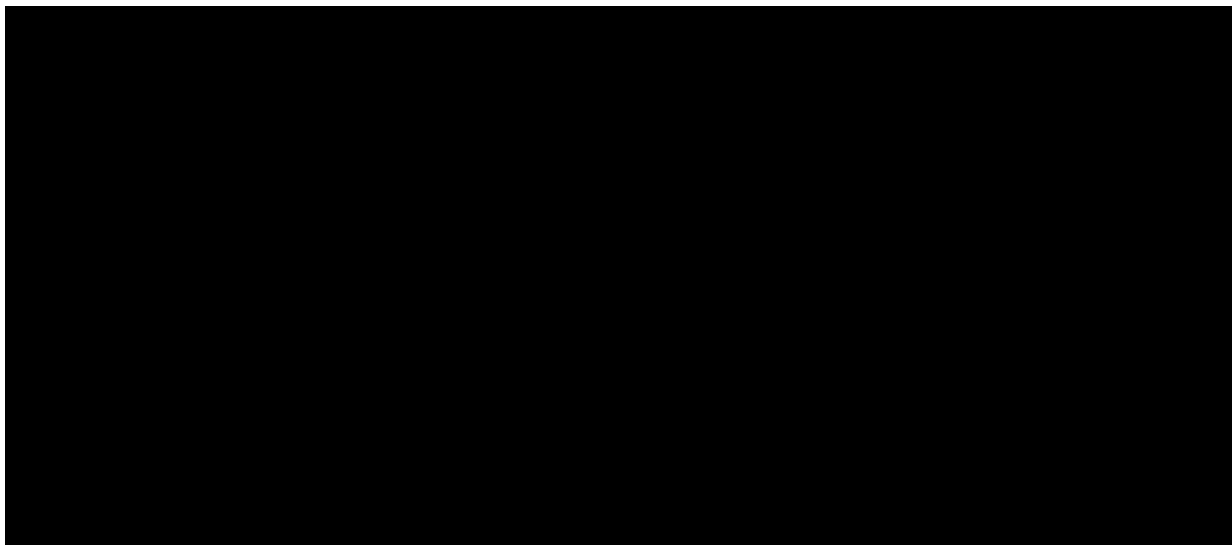


Tabela 268. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.

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

Rysunek 87. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.



████████████████████

6.3.1.6.2.1 12 tydzień

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w 12 tygodniu została oceniona w ██████ ██████ ██████ ██████ ██████ ██████

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

Tabela 269. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████ – 12 tydzień.

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

6.3.1.6.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.6.3.1 12 tydzień

Poważne zdarzenia niepożądane skutkujące przerwaniem leczenia w 12 tygodniu terapii analizowano w ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

██████████
██████████
██████████

Tabela 270. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ – 12 tydzień.

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

██████████ Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ ██████████

6.3.1.6.4.1 52 tydzień

W badaniu ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

Tabela 271. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

██████████ Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ ██████████

6.3.1.6.5.1 52 tydzień

Różnica w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia pomiędzy grupą abataceptu i ██████████ ██████████

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] – patrz poniższa tabela.

Tabela 272. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs [REDACTED] – 52 tygodni.

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

6.3.1.7 Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

6.3.1.7.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.7.1.1 28 tydzień

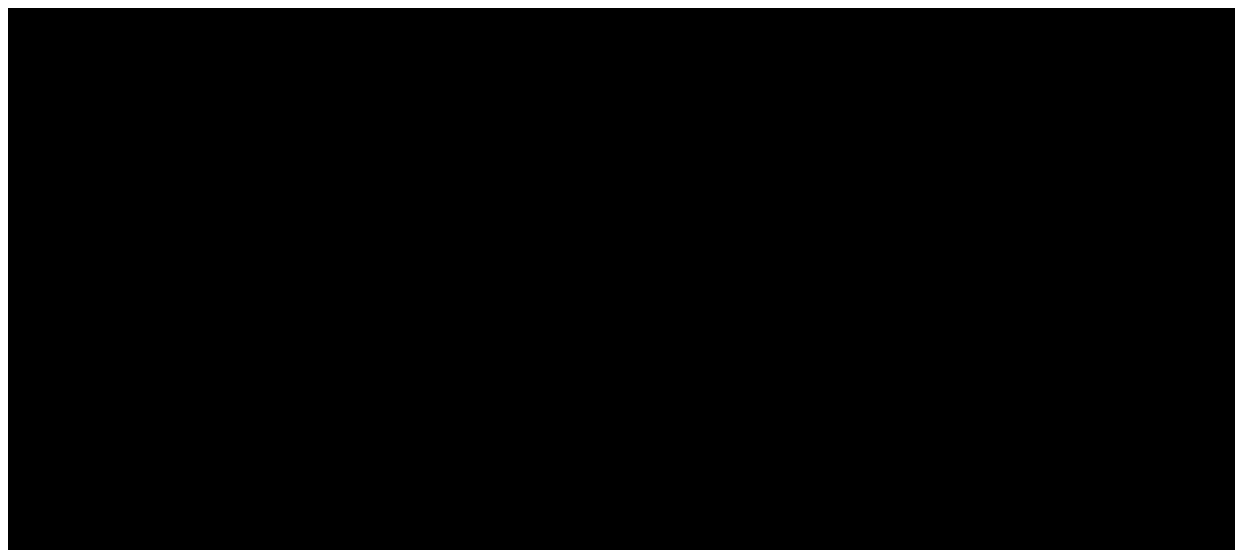
Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 28 tygodniu w grupie otrzymujących abatacept w [REDACTED]

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

Tabela 273. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs [REDACTED] – 28 tydzień.

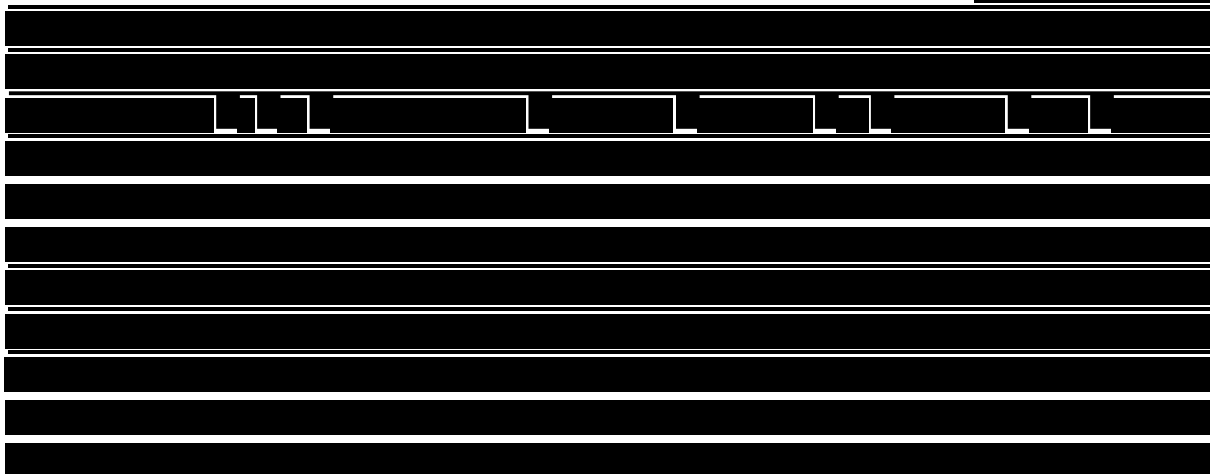
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]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

Rysunek 88. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████ – 28 tydzień.



6.3.1.7.1.2 52 tydzień

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 52 tygodniu w grupie otrzymujących abatacept była oceniana w ██████

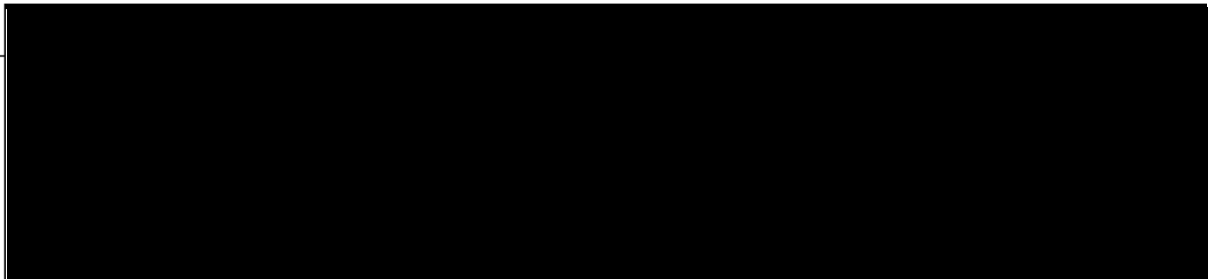
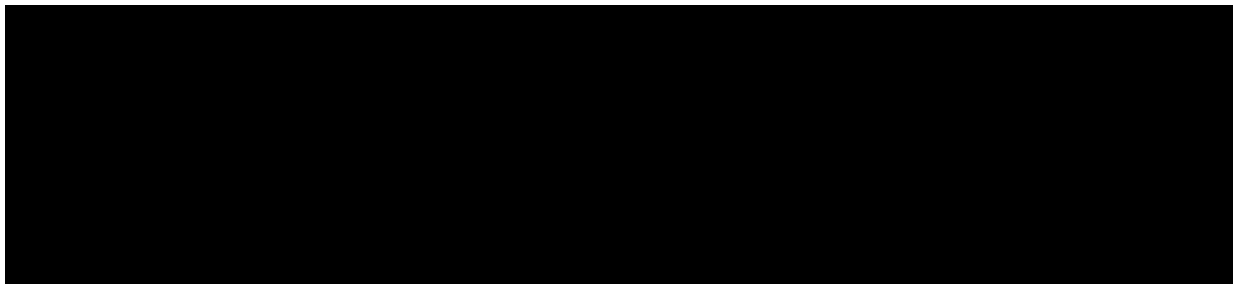


patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 274. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.

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

Rysunek 89. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.



6.3.1.7.2 ██████

6.3.1.7.2.1 26 tydzień

W przypadku ██████
 ██████
 ██████
 ██████
 ██████
 ██████

Tabela 275. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - ██████████ - 26 tydzień.

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

6.3.1.7.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.7.3.1 28 tydzień

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 28 tygodniu analizowano w ██████████
██████████
██████████ - patrz tabela poniżej.

Tabela 276. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - ██████████ vs placebo - 28 tydzień.

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

6.3.1.7.4 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

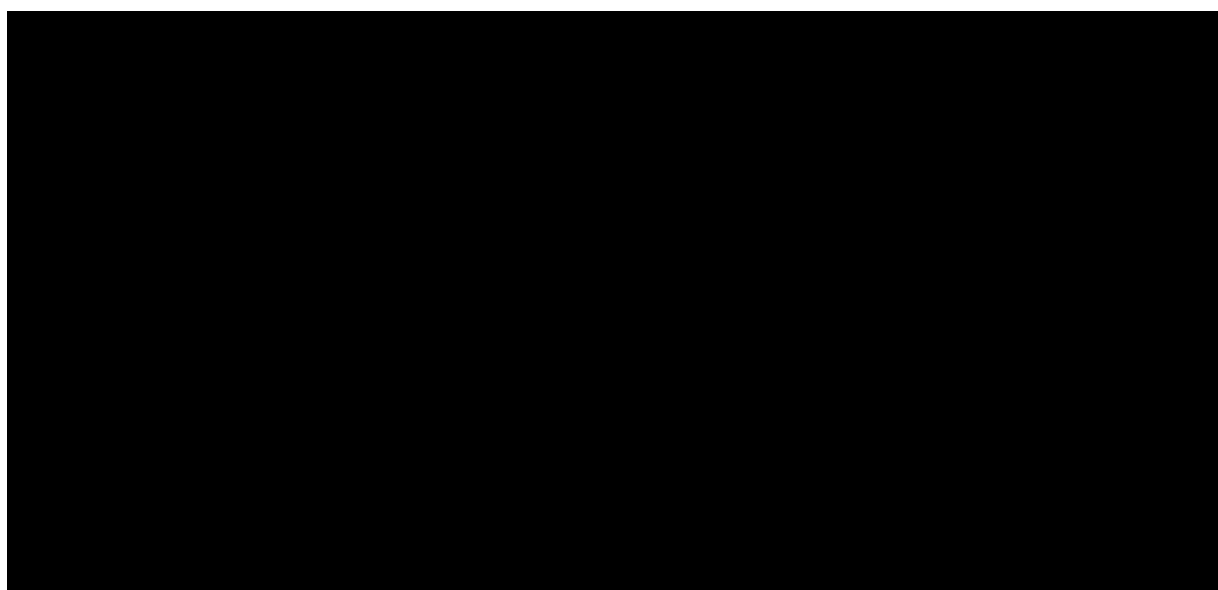
6.3.1.7.4.1 16-24 tydzień

Występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 16-24 tygodniu trwania badania analizowano w ██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Tabela 277. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - ██████████
 ██████████ - 16-24 tydzień.

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

Rysunek 90. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - ██████████
 ██████████ - 16-24 tydzień.



██████████ Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████
 ██████████

6.3.1.7.5.1 52 tydzień

Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały ██████████
 ██████████
 ██████████ - patrz poniższa tabela.

Tabela 278. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

██████████ Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ ██████████

6.3.1.7.6.1 52 tydzień

Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały ██████████
██████████
██████████ – patrz poniższa tabela.

Tabela 279. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.3.1.8 Infekcje

6.3.1.8.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

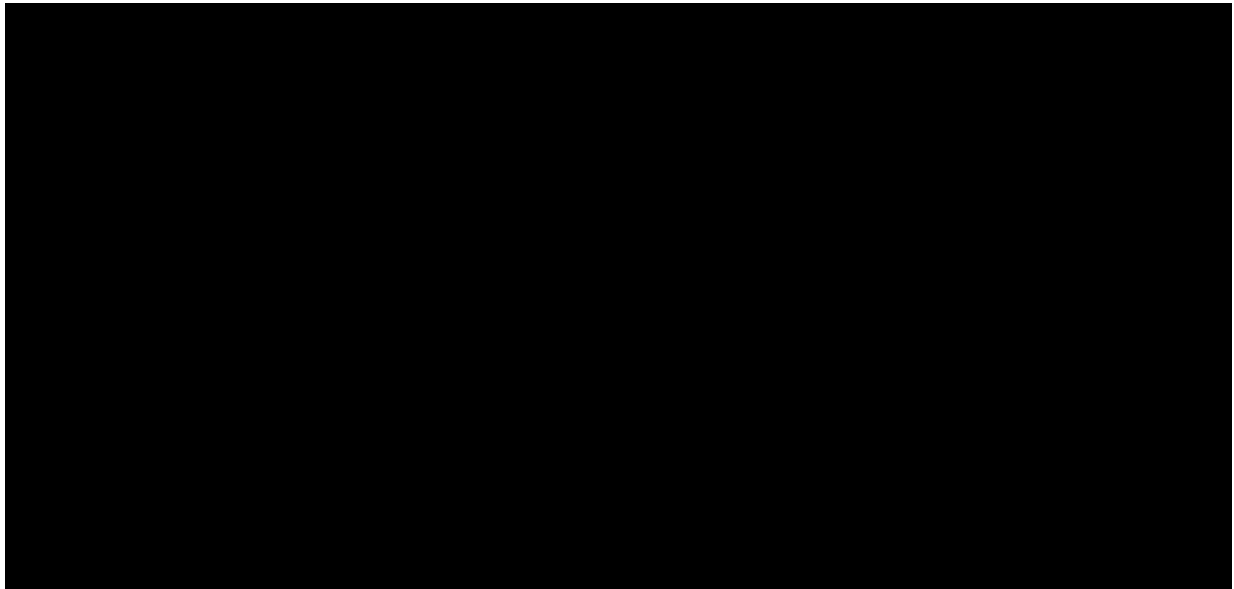
6.3.1.8.1.1 16-28 tydzień

Częstość występowania infekcji w 16-28 tygodniu badania w grupie otrzymujących abatacept w badaniach włączonych do przeglądu dotyczących pierwszej linii leczenia biologicznego ██████████
██████████
██████████
██████████

Tabela 280. Infekcje – abatacept vs ██████ – 16-28 tydzień.

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

Rysunek 91. Infekcje – abatacept vs ██████ – 16-28 tydzień.



6.3.1.8.1.2 52 tydzień

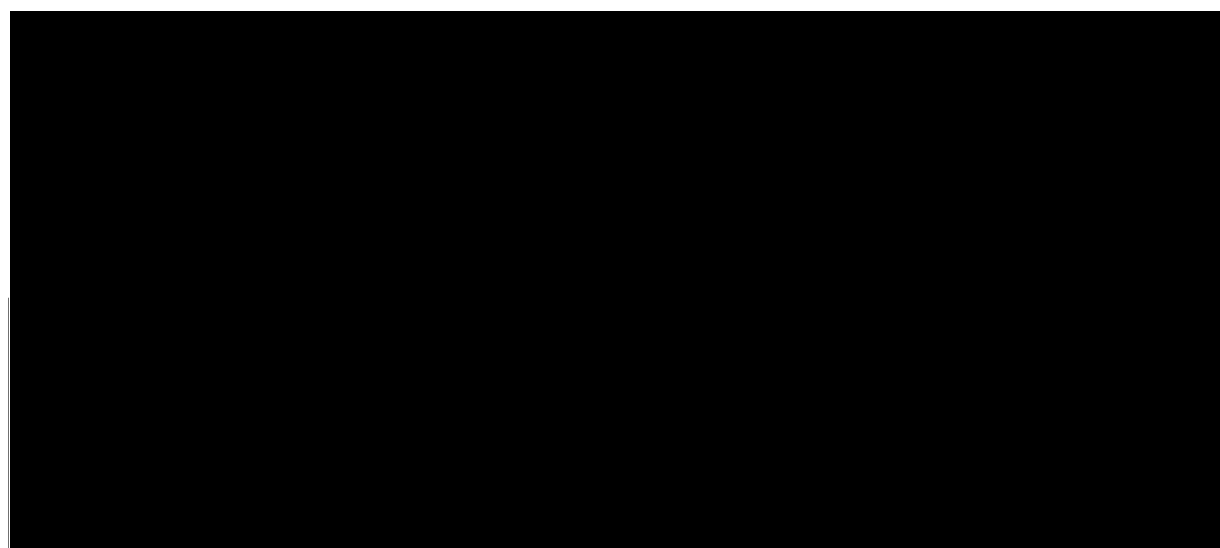
Częstość występowania infekcji w 52 tygodniu badania w grupie otrzymujących abatacept w badaniach włączonych do przeglądu dotyczących pierwszej linii leczenia biologicznego ██████

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

Tabela 281. Infekcje – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.

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

Rysunek 92. Infekcje – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.



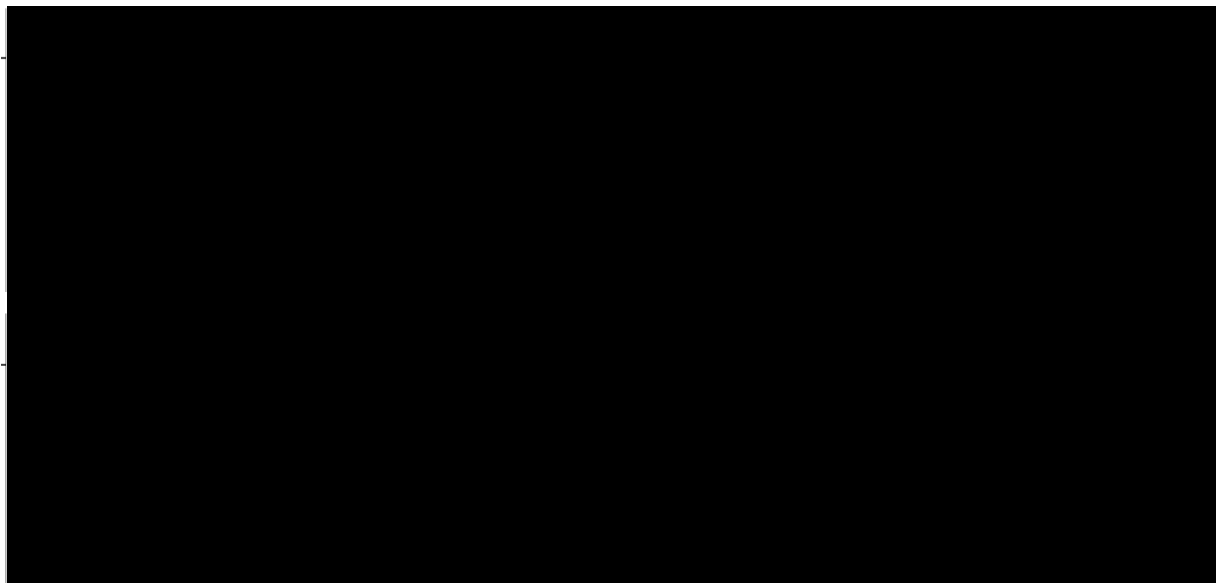
██████ ██████

6.3.1.8.2.1 24 tydzień

Częstość występowania infekcji w 24 tygodniu analizowano w ██████

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

Rysunek 94. Infekcje – [redacted] – 16-20 tydzień.



[redacted]

6.3.1.8.4.1 12-24 tydzień

Częstość występowania infekcji w 12-24 tygodniu oceniono w [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

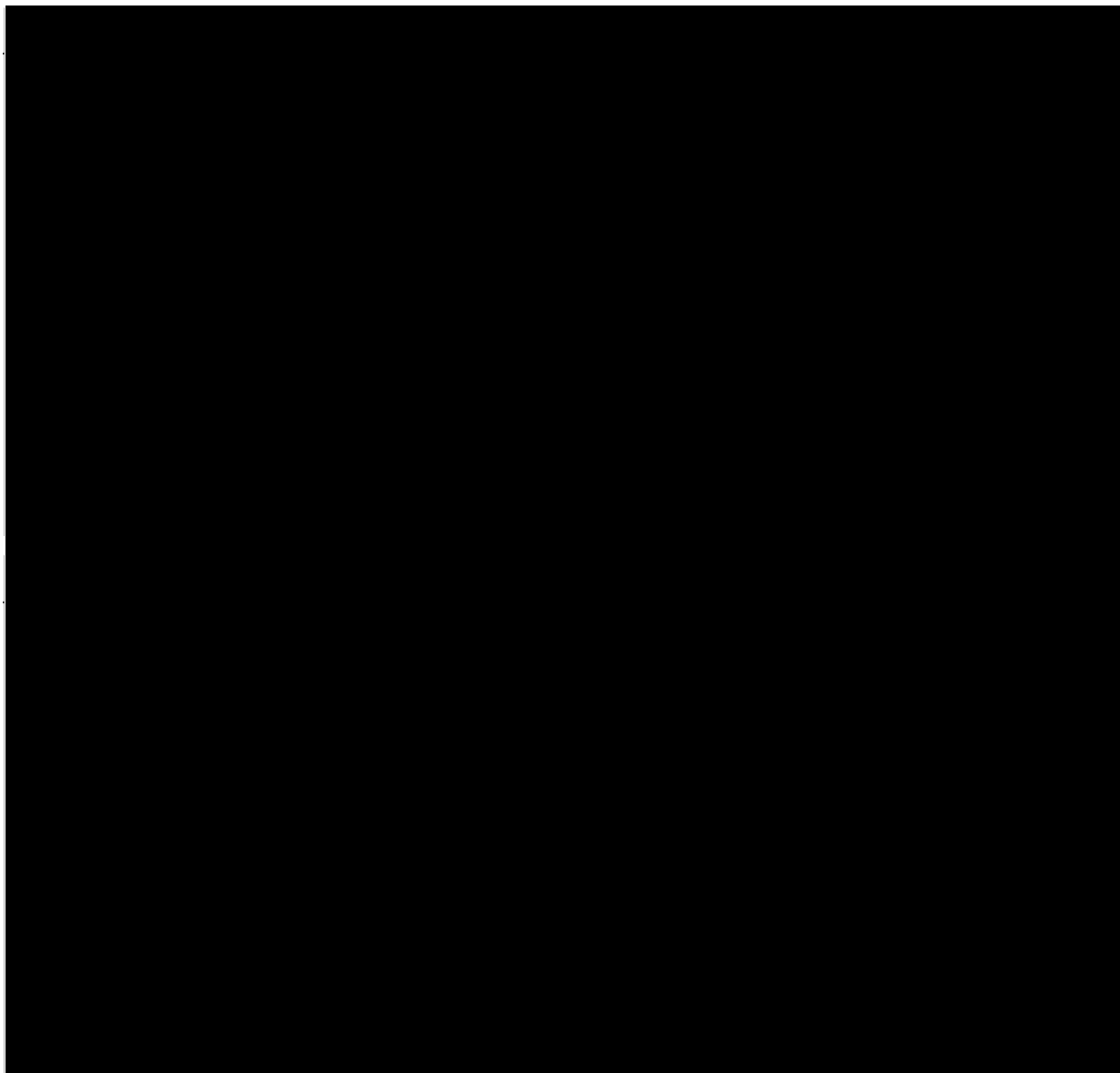
[redacted] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 285. Infekcje – [redacted] – 12-24 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	[redacted]

* liczby przeliczone z procentów.

Rysunek 95. Infekcje – [REDACTED] – 12-24 tydzień.



6.3.1.8.5 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.8.5.1 14-28 tydzień

W przypadku [REDACTED]

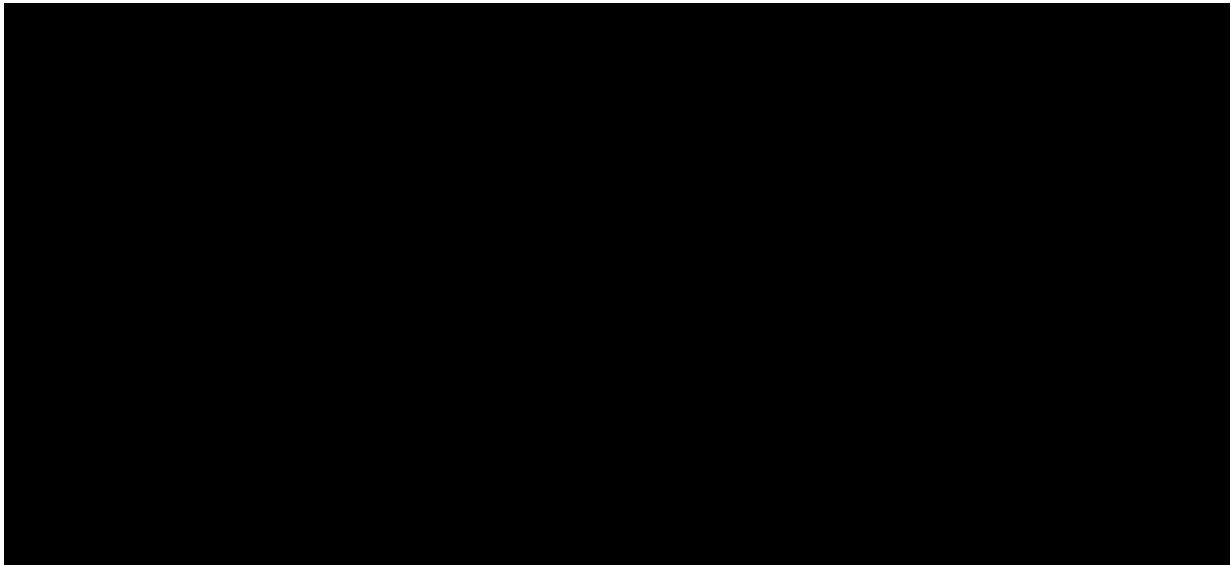
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 286. Infekcje – [redacted] – 14-28 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]

Rysunek 96. Infekcje – [redacted] – 14-28 tydzień.



6.3.1.8.6 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.8.6.1 24 tydzień

Częstość występowania infekcji w 24 tygodniu była oceniana w [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 287. Infekcje – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs

6.3.1.8.1 52 tydzień

Częstość występowania infekcji w badaniu – patrz poniższa tabela.

Tabela 289. Infekcje – abatacept vs – 52 tydzień.

6.3.1.9 Poważne infekcje

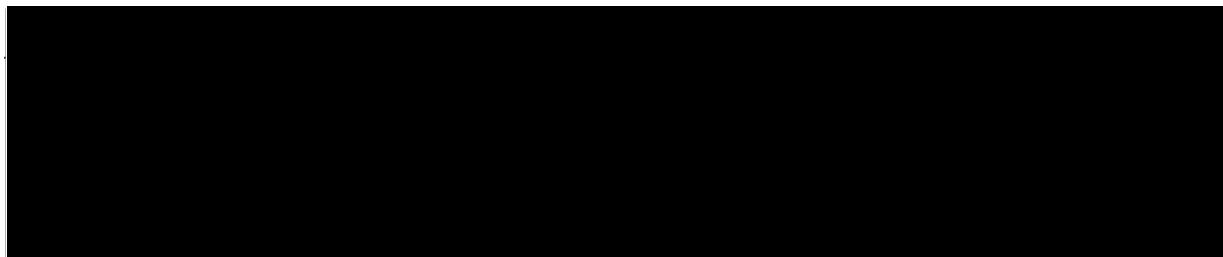
6.3.1.9.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.9.1.1 16-28 tydzień

Częstość występowania poważnych infekcji w 16-28 tygodniu oceniano w

Tabela 290. Poważne infekcje – abatacept vs – 16-28 tydzień.

Rysunek 98. Poważne infekcje – abatacept vs ██████ – 16-28 tydzień.



6.3.1.9.1.2 52 tydzień

Częstość występowania poważnych infekcji w 52 tygodniu w grupie otrzymujących abatacept w ██████

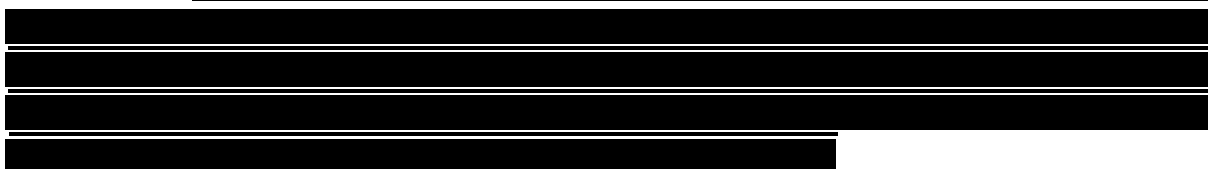
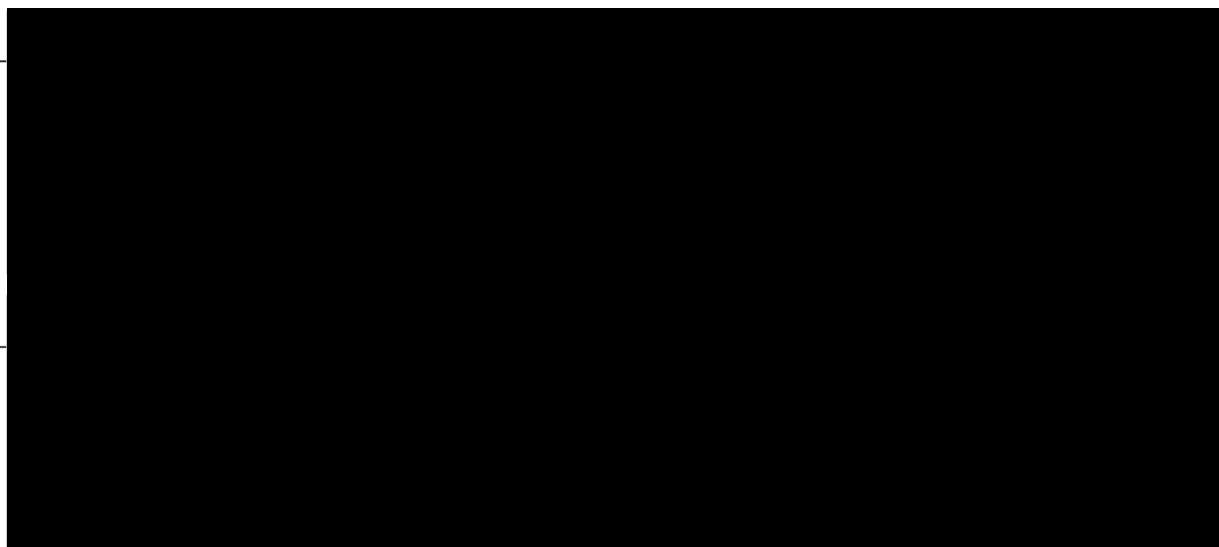


Tabela 291. Poważne infekcje – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.

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

Rysunek 99. Poważne infekcje – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.



██████ ██████
6.3.1.9.2.1 24 tydzień

W przypadku ██████
██
██
██
██
██

patrz tabela poniżej.

Tabela 292. Poważne infekcje – ██████ – 24 tydzień.

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

6.3.1.9.3 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

6.3.1.9.3.1 16-20 tydzień

Częstość występowania poważnych infekcji oceniana w 16-20 tygodniu terapii stanowiła jeden z punktów końcowych w ██████

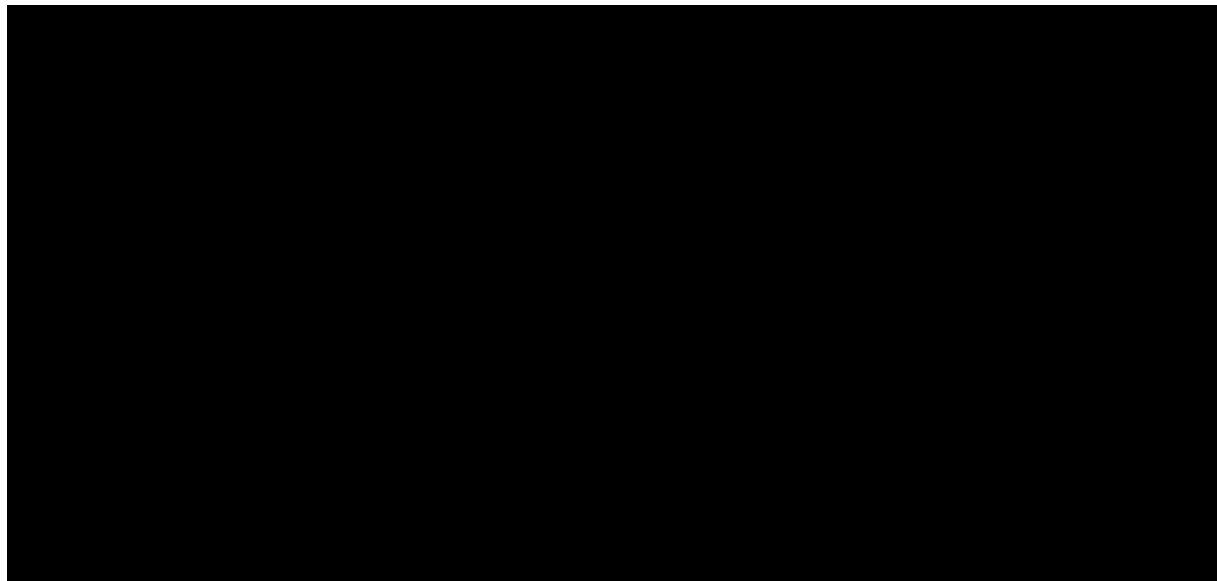
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 293. Poważne infekcje – [REDACTED] – 16-20 tydzień.

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

Rysunek 100. Poważne infekcje – [REDACTED] – 16-20 tydzień.



[REDACTED]

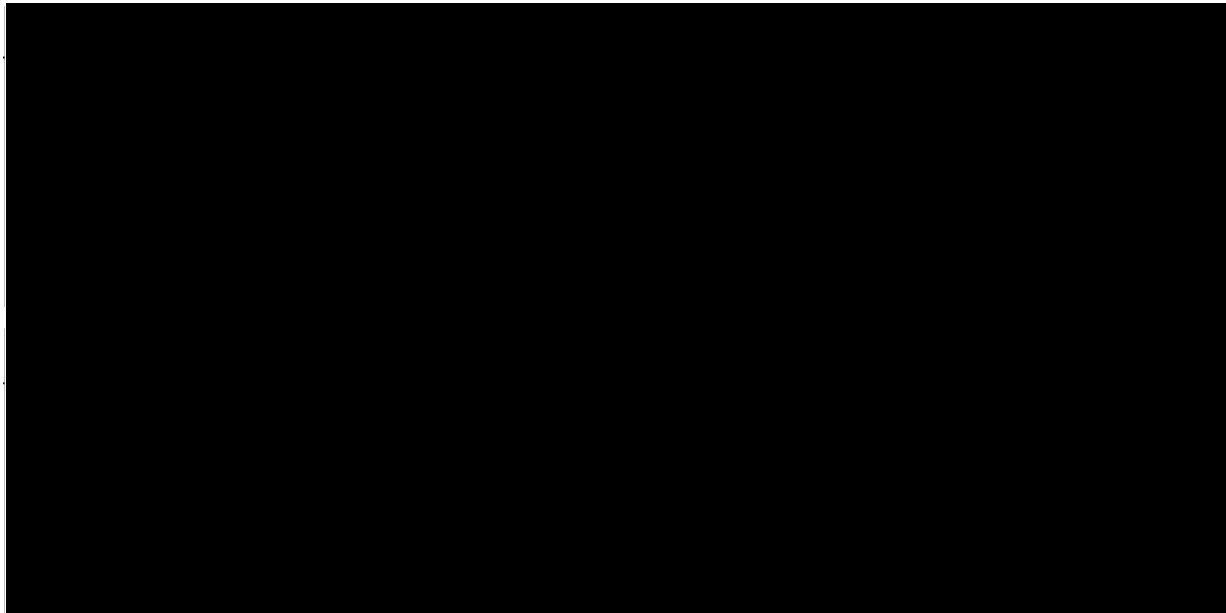
6.3.1.9.4.1 16 tydzień

W przypadku [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 101. Poważne infekcje – [redacted] – 12-28 tydzień.



6.3.1.9.6 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted]
w skojarzeniu z metotreksatem

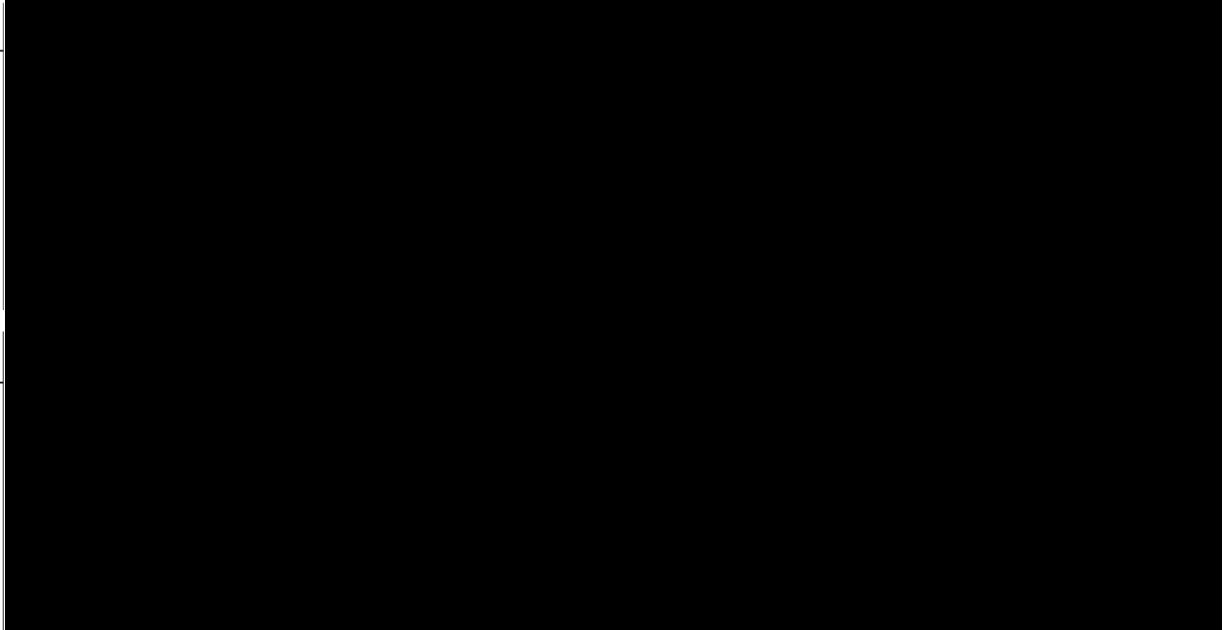
6.3.1.9.6.1 24 tydzień

W przypadku [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz
tabela poniżej.

Tabela 296. Poważne infekcje – [redacted] – 24 tydzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 102. Poważne infekcje – ██████████ – 16-24 tydzień.



██████████ Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████
██

6.3.1.9.8.1 52 tydzień

Poważne infekcje występowały ██████████
██
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 298. Poważne infekcje – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

██████████ Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████
██

6.3.1.9.9.1 52 tydzień

Różnica w częstości występowania poważnych infekcji pomiędzy grupą abataceptu i grupą ██████████

Tabela 299. Poważne infekcje – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.

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

6.3.1.10 Porównanie pośrednie

6.3.1.10.1 Abatacept vs ██████████

Porównanie pośrednie abataceptu w połączeniu z metotreksatem i ██████████

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

6.3.1.10.2 Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie pośrednie abataceptu w skojarzeniu z metotreksatem i [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] - patrz poniższa tabela.

6.3.1.10.3 Abatacept vs [REDACTED]

W przypadku porównania pośredniego abataceptu w połączeniu z metotreksatem

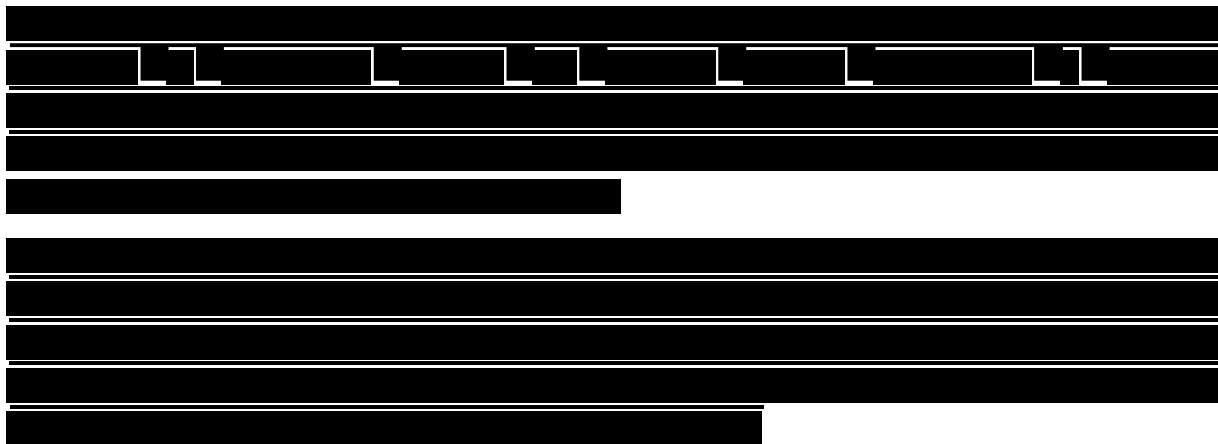


Tabela 5. Abatacept vs ██████████ – porównanie pośrednie.

██████████	██████████			██████████	
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	i	██████████	i
██████████	██████████	i	██████████	i	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	i	██████████	i
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	i	██████████	i	██████████

6.3.1.10.4 Abatacept vs [REDACTED]

W przypadku porównania pośredniego abataceptu w skojarzeniu z metotreksatem

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 6. Abatacept vs ██████████ – porównanie pośrednie.

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

6.3.1.10.5 Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie pośrednie abataceptu w skojarzeniu z metotreksatem z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] - patrz tabela poniżej.

6.3.1.10.6 Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie abataceptu w skojarzeniu z metotreksatem z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] - patrz tabela poniżej.

Tabela 8. Abatacept vs ██████████ – porównanie pośrednie.

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

6.3.2 2. linia leczenia

W tym rozdziale przedmiotem analizy są badania, w których analizowany lek biologiczny mógł być stosowany po niepowodzeniu innego leczenia biologicznego. Do analizy włączono po jednym takim badaniu dla:

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

[REDACTED]
[REDACTED]

Ze względu na to, że dla każdego z leków zidentyfikowano pojedyncze badania, metaanaliza wyników nie była możliwa.

6.3.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

6.3.2.1.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

W jedynym zidentyfikowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania abataceptu w drugiej linii leczenia biologicznego [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 300. Zdarzenia niepożądane ogółem – abatacept vs [REDACTED]

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

6.3.2.1.2 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

W badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz poniższa tabela.

Tabela 301. Zdarzenia niepożądane ogółem – [REDACTED]

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

6.3.2.1.3 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

W badaniu [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Tabela 302. Zdarzenia niepożądane ogółem – [REDACTED]

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

6.3.2.1.4 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 303. Zdarzenia niepożądane ogółem – [REDACTED]

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

6.3.2.2 Zgony**6.3.2.2.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem**

Częstość występowania zgonów w badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz tabela
poniżej.

Tabela 304. Zgony – abatacept vs [REDACTED]

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

6.3.2.2.2 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

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

Tabela 305. Zgony – [REDACTED]

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

6.3.2.2.3 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

W badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 306. Zgony - ██████████

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

6.3.2.2.4 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

Podobnie jak w przypadku ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

Tabela 307. Zgony - ██████████

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

6.3.2.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

6.3.2.3.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

W badaniu ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████ - patrz poniższa tabela.

Tabela 308. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - abatacept vs ██████████

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

6.3.2.3.2 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniu ██████████ ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 309. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ ██████████

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

6.3.2.3.3 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia była ██████████ ██████████

Tabela 310. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ ██████████

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

6.3.2.3.4 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

W 24-tygodniowym badaniu ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

Tabela 311. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████
██████████

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

6.3.2.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

6.3.2.4.1 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w badaniu ██████████
██████████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 312. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████

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

6.3.2.4.2 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

W badaniu ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
██████████ ██████████

Tabela 313. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████

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

6.3.2.5 Poważne zdarzenia niepożądane

6.3.2.5.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

Różnica w zakresie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w badaniu ██████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 314. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs ██████

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

6.3.2.5.2 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

W dotyczącym drugiej linii leczenia biologicznego badaniu ██████ – patrz poniższa tabela.

Tabela 315. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████

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

6.3.2.5.3 ██████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w badaniu ██████ – patrz tabela poniżej.

Tabela 316. Poważne zdarzenia niepożądane – [REDACTED]

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

6.3.2.5.4 [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była [REDACTED]
[REDACTED] – patrz poniższa tabela.

Tabela 317. Poważne zdarzenia niepożądane – [REDACTED]

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

6.3.2.6 Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

6.3.2.6.1 Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [REDACTED] w skojarzeniu z metotreksatem

W badaniu [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 318. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs [REDACTED]

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

6.3.2.7 Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

6.3.2.7.1 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

W badaniu ██████████
██████████
██████████

patrz poniższa tabela.

Tabela 319. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████

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

6.3.2.8 Infekcje

██████████ Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████

Różnica w częstości występowania infekcji pomiędzy grupą abataceptu a grupą ██████████
██████████
██████████
██████████

Tabela 320. Infekcje – abatacept vs ██████████

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

6.3.2.8.2 ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

W badaniu ██████████
██████████
██████████
██████████

Tabela 321. Infekcje – [redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3.2.8.3 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

W badaniu [redacted]
[redacted]
[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 322. Infekcje – [redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3.2.8.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

Częstość występowania infekcji była [redacted]
[redacted] – patrz tabela poniżej.

Tabela 323. Infekcje – [redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 326. Poważne infekcje – [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3.2.9.4 [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem vs [redacted] w skojarzeniu z metotreksatem

W badaniu [redacted]
 [redacted]
 [redacted] patrz tabela
 poniżej.

Tabela 327. Poważne infekcje – [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3.2.10 Porównanie pośrednie

[redacted] Abatacept vs [redacted]

Porównanie pośrednie abataceptu w skojarzeniu z metotreksatem z [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted] – patrz tabela poniżej.

[REDACTED] Abatacept vs [REDACTED]

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

[REDACTED] – patrz tabela
poniżej.

6.3.2.10.3 Abatacept vs [REDACTED]

W przypadku porównania abataceptu w skojarzeniu z metotreksatem i [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

6.4 Doniesienia na temat bezpieczeństwa abataceptu pochodzące z faz przedłużonych dostępnych badań klinicznych.

Wyniki z przedłużonych faz badań dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa leczenia abataceptem odnaleziono w następujących publikacjach:

- badanie AIM: Kremer 2011;
- badanie ATTAIN: Genovese 2012;
- badanie Kremer 2003: Westhovens 2009;
- badanie ATTEST: Schiff 2011.

6.4.1 Badanie AIM

Do fazy przedłużonej badania AIM zakwalifikowało się 378 pacjentów leczonych abataceptem i 161 pacjentów leczonych placebo podczas podwójnie zaślepionej próby AIM trwającej rok. Pacjentom w fazie przedłużonej podawano abatacept w sposób otwarty. W 3 roku analizy w badaniu wciąż uczestniczyło 440 z wszystkich 539 pacjentów. Podczas łącznej, 3-letniej obserwacji średnia ekspozycja na abatacept wyniosła 34,3 miesiąca. Bezpieczeństwo oceniano u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. W fazie przedłużonej nie zaobserwowano żadnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. Spośród pacjentów pierwotnie przypisanych do grupy abataceptu, 96% doświadczyło jakiegoś zdarzenia niepożądanego. 55 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, a 10 zmarło w trakcie trwania badania. Odsetek infekcji w łącznym okresie obserwacji był niższy niż w fazie podwójnie zaślepionej. Nowotwory zdiagnozowano u 24 pacjentów podczas fazy łącznej. Odnotowano również 35 zdarzeń autoimmunologicznych, z których najczęstsza była łuszczyca – 12 przypadków.

6.4.2 Badanie ATTAIN

Do przedłużonej fazy badania ATTAIN mogli zostać włączeni pacjenci, którzy ukończyli 6-miesięczną fazę podwójnie zaślepioną. Łącznie włączono 317 pacjentów – 218 przyjmujących uprzednio abatacept i 99 przyjmujących uprzednio placebo. 150 (47,3%) pacjentów ukończyło 5-letni okres przedłużonej obserwacji. Ogółem, częstość występowania zdarzeń z zakresu bezpieczeństwa nie wzrosła podczas fazy przedłużonej w stosunku do etapu podwójnego zaślepienia. Podczas łącznego okresu (fazy zaślepionej i otwartej kontynuacji) średnia ekspozycja na abatacept wyniosła 43,4 miesiąca dla pacjentów, którzy weszli do fazy przedłużonej. Poważne zdarzenia niepożądane raportowano u 136 pacjentów podczas fazy przedłużonej. W fazie kontynuacji odnotowano 6 zgonów, z których jeden zakwalifikowano jako potencjalnie związany

z badanym lekiem. Infekcje i poważne infekcje raportowano u odpowiednio 254 i 34 pacjentów. Raportowano 21 nowotworów złośliwych. Spośród 17 zdarzeń autoimmunologicznych, najwięcej (n=4) stanowiła łuszczyca. Większość tych zdarzeń zaklasyfikowano jako niezwiązane z leczeniem.

6.4.3 Badanie Kremer 2003

Pacjenci, którzy ukończyli podwójnie zaślepiiony, roczny okres badania mogli zostać włączeni do 5-letniej fazy przedłużonej. Bezpieczeństwo opisano dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Do fazy przedłużonej włączono 219 z 235 pacjentów, z czego 130 (59,4%) kontynuowało leczenie do 5 roku. Podczas fazy przedłużonej nie odnotowano żadnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w stosunku do fazy podwójnie zaślepionej. Podczas łącznej obserwacji, u 98,6% pacjentów leczonych abataceptem odnotowano zdarzenia niepożądane. Analiza pacjentów pierwotnie przypisanych do grupy abataceptu 10 mg/kg wykazała spadek częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy okresem podwójnie zaślepionym a łącznym okresem obserwacji. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 132 pacjentów leczonych abataceptem. Podczas 5 lat terapii odnotowano 5 zgonów – 3 podczas fazy podwójnego zaślepienia, 3 podczas fazy obserwacji i 1 po leczeniu. Najczęściej występującą ciężką infekcją było zapalenie płuc. 12 pacjentów leczonych abataceptem w łącznej obserwacji miało możliwe zaburzenia autoimmunologiczne, z których najczęściej występowała łuszczyca (n=6).

6.4.4 Badanie ATTEST

Pacjenci losowo przypisani do grupy abataceptu, placebo lub infliksymabu, którzy ukończyli roczny, podwójnie zaślepiiony etap badania ATTEST, mogli zostać włączeni do otwartej fazy przedłużonej. Dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano dla wszystkich pacjentów włączonych do fazy przedłużonej, bez podziału na leczenie otrzymywane wcześniej w fazie podwójnie zaślepionej. Spośród 431 pierwotnie randomizowanych pacjentów, 344 (79,8%) nadal stosowało abatacept w 2 roku obserwacji. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę abataceptu. Badany lek był ogólnie dobrze tolerowany podczas łącznego, 2-letniego okresu badania. Raportowano 2 zgony oraz 2 przypadki wystąpienia nowotworów złośliwych. Wszystkie zdarzenia autoimmunologiczne miały charakter łagodny lub umiarkowany, a najpowszechniejszym była łuszczyca (n=3).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa abataceptu uzyskane z poszczególnych przedłużonych faz badań klinicznych. Wyniki przedstawiono w rozbiciu na poszczególne punkty końcowe.

Tabela 331. Zestawienie doniesień dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa z przedłużonych faz badań klinicznych dotyczących abataceptu.

* liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat.

6.5 Badanie ALLOW

Badanie składało się z trzech faz: 1 faza miała charakter otwarty i trwała 12 tygodni. Podczas niej wszyscy pacjenci otrzymują abatacept: najpierw dożylną dawkę nasycającą, a następnie dawkę podskórną 125 mg tygodniowo. 2 faza była podwójnie zaślepią i trwała 12 tygodni (85 dni). Trzecia, 12-tygodniowa faza badania miała charakter otwarty. Pacjenci otrzymujący uprzednio abatacept kontynuują leczenie, natomiast pacjenci przyjmujący uprzednio placebo zaczęli terapię abataceptem.

6.5.1 Skuteczność

6.5.1.1 Redukcja DAS28 (CRP)

W 85 dniu badania, pod koniec I fazy badania, średnia zmiana DAS28 (CRP) była porównywalna pomiędzy pacjentami randomizowanymi następnie do grup przyjmujących abatacept i placebo. W dniu 169, pod koniec II fazy, średnia zmiana

DAS28 (CRP) w porównaniu z dniem 0 (początkiem I fazy) była porównywalna pomiędzy grupami – patrz tabela poniżej.

Tabela 332. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – abatacept vs placebo.

W dniu 169, pod koniec II, kontrolowanej fazy badania, średnia zmiana DAS28 (CRP) w porównaniu z dniem 85 (początkiem II fazy badania) była mniejsza wśród przyjmujących abatacept w porównaniu do wyniku uzyskanego wśród pacjentów przyjmujących placebo. Ze względu na ograniczone dane, analiza statystyczna nie była możliwa.

Tabela 333. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – abatacept vs placebo.

6.5.1.2 HAQ-DI – średnia zmiana

W 85 dniu badania, pod koniec I fazy badania, średnia zmiana HAQ-DI była porównywalna pomiędzy pacjentami randomizowanymi następnie do grup przyjmujących abatacept i placebo. W dniu 169, pod koniec II fazy, średnia zmiana HAQ-DI w porównaniu z dniem 0 (początkiem I fazy) była porównywalna pomiędzy grupami – patrz tabela poniżej.

Tabela 334. HAQ DI – średnia zmiana – abatacept vs placebo.

W dniu 169, pod koniec II, kontrolowanej fazy badania, średnia zmiana HAQ-DI w porównaniu z dniem 85 (początkiem II fazy badania) była mniejsza wśród przyjmujących abatacept w porównaniu do wyniku uzyskanego wśród pacjentów przyjmujących placebo, jednak ze względu na ograniczone dane, analiza statystyczna nie była możliwa.

Tabela 335. HAQ DI – średnia zmiana – abatacept vs placebo.

6.5.1.3 HAQ DI – odsetek pacjentów z poprawą co najmniej 0,3 jednostki

W 85 dniu badania, pod koniec I fazy badania, odsetek pacjentów z poprawą co najmniej o 0,3 jednostki w kwestionariuszu HAQ-DI był porównywalny pomiędzy pacjentami randomizowanymi następnie do grup przyjmujących abatacept i placebo. W dniu 169, pod koniec II fazy, odsetki te były porównywalne pomiędzy grupami – patrz tabela poniżej.

Tabela 336. HAQ DI – średnia zmiana – abatacept vs placebo.

6.5.2 Jakość życia

W badaniu ALLOW nie analizowano punktów końcowych z zakresu jakości życia pacjentów.

6.5.3 Bezpieczeństwo

6.5.3.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą abataceptu i grupą placebo w 12 tygodniu randomizowanej, drugiej fazy badania ALLOW – [REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tabela 337. Zdarzenia niepożądane ogółem – abatacept vs ██████ – 12 tydzień.

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

6.5.3.2 Zgony

Zarówno w grupie abataceptu, jak i w grupie placebo w badaniu ALLOW nie wystąpiły żadne zgony w trakcie trwania 12-tygodniowej fazy randomizowanej – patrz poniższa tabela.

Tabela 338. Zgony – abatacept vs ██████ – 12 tydzień.

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

6.5.3.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w obu analizowanych grupach badania ALLOW nie wystąpiły ani razu podczas 12 tygodni trwania fazy z randomizacją – patrz tabela poniżej.

Tabela 339. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████ – 12 tydzień.

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

6.5.3.4 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie placebo w porównaniu z grupą abataceptu. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie – ████████████████████ – patrz tabela poniżej.

7 Analiza wyników badań pierwotnych – MIZS

7.1.1 Skuteczność leczenia

W niniejszym rozdziale analizowano skuteczność terapii abataceptem w [REDAKTOWANE] leczenia pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów po niepowodzeniu co najmniej jednego leku modyfikującego przebieg choroby, w tym również leczenia biologicznego.

Przedstawiono wyniki dla trzech punktów czasowych badania:

- otwarta faza *lead-in* – wszyscy pacjenci otrzymywali abatacept przez 4 miesiące,
- faza randomizowana, wyniki po 6 miesiącach,
- otwarta faza kontynuacji.

Skuteczność leczenia analizowano pod względem wpływu badanego leku na następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR Pedi,
- ocena funkcjonowania pacjenta przy pomocy kwestionariusza CHAQ,
- zaostrzenie choroby.

7.1.1.1 Faza wstępna

Do otwartej fazy wstępnej (*lead-in*) poprzedzającej randomizację, włączono 190 pacjentów. Po 4 miesiącach leczenia abataceptem chorzy zostali ocenieni pod kątem odpowiedzi na leczenie wg pediatrycznych kryteriów American College of Rheumatology.

Otwartą fazę wstępną ukończyło 90% pacjentów (17 z 20 pacjentów zrezygnowało z badania przed randomizacją z powodu nieskuteczności leczenia). W dniu 113 poprawę o 30% lub większą według pediatrycznych kryteriów ACR uzyskało 65% pacjentów. Co najmniej 50% poprawę uzyskało 95 (50%) z 190 pacjentów, poprawę co najmniej 70% - 54 chorych (28%), a poprawę co najmniej 90% - 24 pacjentów (13%). Stan choroby nieaktywnej raportowano u 24 pacjentów (13%).

Spośród 133 (70%) pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF-alfa poprawę co najmniej o 30% uzyskało 101 chorych (76%), a w grupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa – 39% chorych (22 z 57 pacjentów).

Tabela 345. Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi – faza randomizowana.

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

7.1.1.3 Faza kontynuacji

Długoterminowa faza kontynuacji badania [redacted] ma charakter badania otwartego. 170 spośród 190 pacjentów (89,5%), którzy zostali włączeni do 4-miesięcznej otwartej fazy wprowadzającej ukończyło ten etap badania. 153 pacjentów (90%) spośród 170 zostało włączonych do otwartej fazy przedłużonej (58 uprzednio leczonych abataceptem, 59 uprzednio leczonych placebo i 36, którzy nie uzyskali odpowiedzi ACR Pedi 30 w otwartej fazie wstępnej).

Wyniki dotyczące skuteczności oparto na danych uzyskanych od 153 pacjentów, którzy zostali włączeni do otwartej fazy przedłużonej i odzwierciedlają okres ≥ 21 miesięcy (589 dni) terapii. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmują wszystkie dostępne dane z fazy niezaślepionej na dzień 7 maja 2008.

Średni wiek pacjentów włączonych do fazy przedłużonej wyniósł 12,3 roku, dziewczynki stanowiły 69,3%.

Do dnia 589 następujące odsetki pacjentów leczonych abataceptem podczas fazy podwójnie zaślepionej i fazy otwartej uzyskały odpowiedź wg kryteriów ACR:

- 90% - odpowiedź Pedi 30;
- 88% - odpowiedź Pedi 50;
- 75% - odpowiedź Pedi 70;
- 57% - odpowiedź Pedi 90;
- 39% - odpowiedź Pedi 100.

Tabela 346. Odpowiedź wg kryteriów ACR – faza kontynuacji – 589 dzień.

Kryterium ACR	Faza podwójnie zaślepiona			Faza otwarta		
	N	n	%	N	n	%
Pedi 30	46	41	89%	46	41	89%
Pedi 50	46	40	87%	46	40	87%
Pedi 70	46	34	74%	46	34	74%
Pedi 90	46	26	57%	46	26	57%
Pedi 100	46	18	39%	46	18	39%

W przypadku analizy pacjentów pod względem tego, czy przyjmowali wcześniej leki biologiczne, odpowiednio 89%, 87%, 76%, 57%, i 39% z 46 pacjentów bez takiego doświadczenia, którzy otrzymywali abatacept zarówno podczas fazy z podwójnie ślełą próbą, jak i otwartej fazy przedłużonej osiągnęło odpowiedź ACR Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90, Pedi 100 na dzień 589 – patrz tabela poniżej.

Spośród 5 pacjentów, u których wcześniej stosowano leki biologiczne i którzy otrzymywali abatacept zarówno podczas fazy z podwójnie ślełą próbą, jak i otwartej fazy przedłużonej, odpowiednio 100%, 100%, 60%, 60% i 40% pacjentów osiągnęło odpowiedź ACR Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90, Pedi 100 w dniu 589 – patrz tabela poniżej.

Tabela 347. Odpowiedź wg kryteriów ACR – faza kontynuacji – 589 dzień – subpopulacja, która stosowała abatacept w fazie zaślepionej.

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

W grupie pacjentów otrzymujących placebo w fazie podwójnie zaślepionej, a następnie abatacept w fazie przedłużonej, odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90, Pedi 100 na dzień 589 wyniósł odpowiednio 90%, 88%, 81%, 46%, i 22% wśród pacjentów nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi i odpowiednio 67%, 60%, 33%, 0% i 0% wśród pacjentów przyjmujących wcześniej leki biologiczne – patrz tabela poniżej.

Tabela 348. Odpowiedź wg kryteriów ACR – faza kontynuacji - 589 dzień – subpopulacja, która stosowała placebo w fazie zaślepionej.

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

Spośród 47 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie abataceptem podczas okresu *lead-in*, 36 otrzymało kontynuację leczenia, a u 32 została oceniona odpowiedź pediatria wg ACR w 282 dniu badania. Poprawę co najmniej 30% zaobserwowano u 50% chorych (16 z 32 pacjentów), poprawę o co najmniej 50% - u 31% (10 chorych), poprawę o co najmniej 70% - u 19% (6 chorych), a poprawę o co najmniej 90% i 100% odpowiednio u 6% (2 pacjentów) i 5% (1 pacjent). Stan choroby nieaktywnej raportowano u 1 pacjenta (5%).

Spośród pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi ACR Pedi 30 pod koniec otwartej fazy wprowadzającej i którzy zostali bezpośrednio włączeni do przedłużonej fazy długoterminowej następujące odsetki pacjentów osiągnęły odpowiedź wg ACR przed 589 dniem fazy przedłużonej:

- 73% - odpowiedź Pedi 30;
- 64% - odpowiedź Pedi 50;
- 46% - odpowiedź Pedi 70;
- 18% - odpowiedź Pedi 90;
- 5% - odpowiedź Pedi 100.

Tabela 346. Odpowiedź wg kryteriów ACR – faza kontynuacji – 589 dzień – subpopulacja, która stosowała abatacept w fazie wstępnej i nie wzięła udziału w fazie zaślepionej.

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

7.1.2 Jakość życia

Jakość życia oceniano za pośrednictwem sumarycznej komponenty fizycznej (PCS) oraz sumarycznej komponenty mentalnej (MCS) kwestionariusza CHQ (Child Health Questionnaire) służącego do pomiaru jakości życia pacjentów. W publikacji nie przedstawiono parametrów zmienności dla poszczególnych wyników, co uniemożliwiło ocenę ilościową.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.1.3 Bezpieczeństwo leczenia

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych łącznie, działań niepożądanych ogółem, infekcji, zaburzeń żołądkowo-jelitowych i innych działań niepożądanych raportowanych w badaniu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 349. Działania niepożądane – faza zaślepienia.

Działanie niepożądane	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	Grupa 4	Grupa 5
	N	%	N	%			
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							
...							

Tabela 350. Działania niepożądane – faza kontynuacji.

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania abataceptu w terapii RZS na tle innych leków biologicznych stosowanych w tym wskazaniu [REDACTED] oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania abataceptu w terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencjach odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz abstraktów z konferencji EULAR i ACR. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria (kontrolowane badania kliniczne z randomizacją). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Syntezę ilościową przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Microsoft Excel 2010 oraz Review Manager 5.1.6.

8.1.1 RZS

Do dnia 5 grudnia 2012 roku zidentyfikowano [REDACTED] randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu – badania [REDACTED] randomizowane, kontrolowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania komparatorów w RZS, które przeprowadzono w porównywalnych warunkach do badań dla abataceptu.

[REDACTED]

[REDACTED]

I LINIA LECZENIA BIOLOGICZNEGO

Porównanie bezpośrednie

Abatacept vs [REDACTED]

Skuteczność terapii

12 tydzień obserwacji:

[REDACTED]

[Redacted text block]

24-28 tydzień obserwacji:

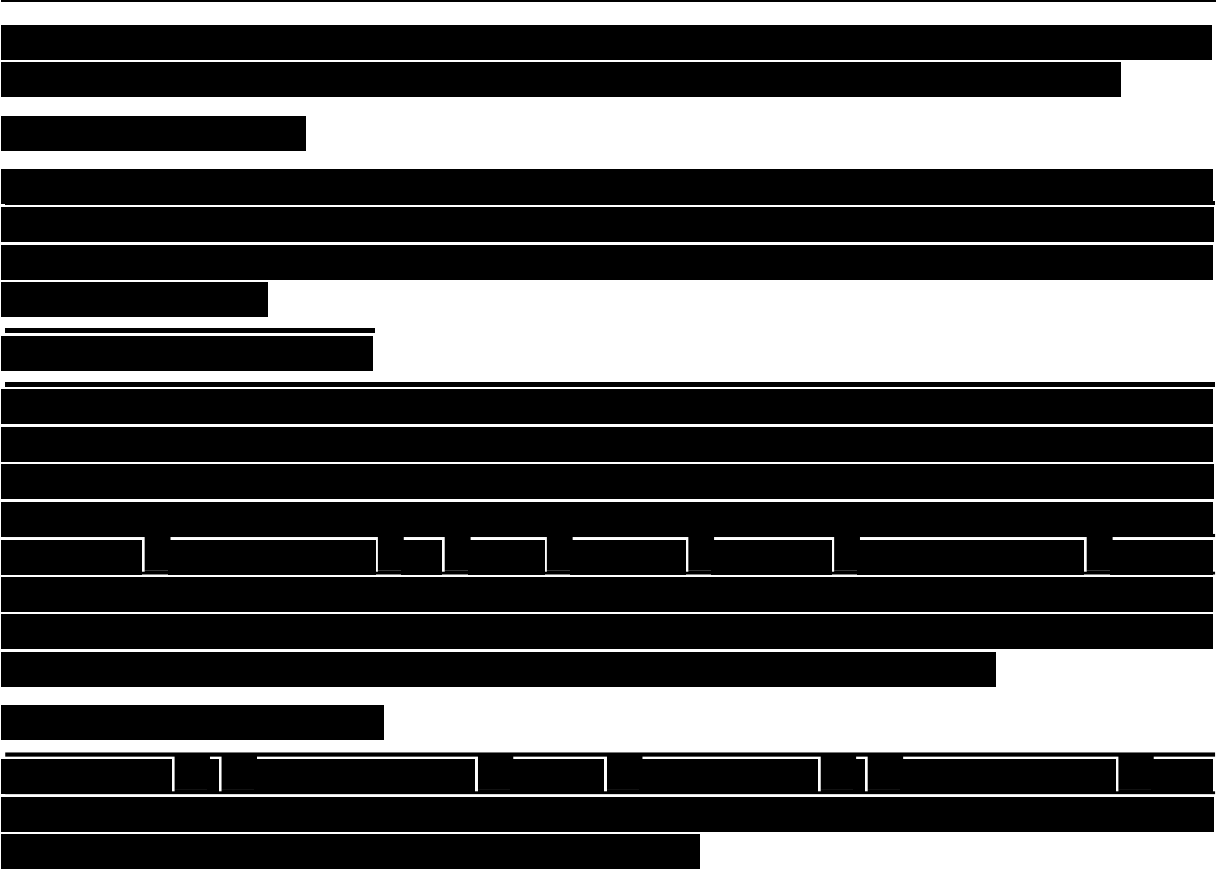
[Redacted text block]

52 tydzień obserwacji:

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo terapii

[Redacted text block]

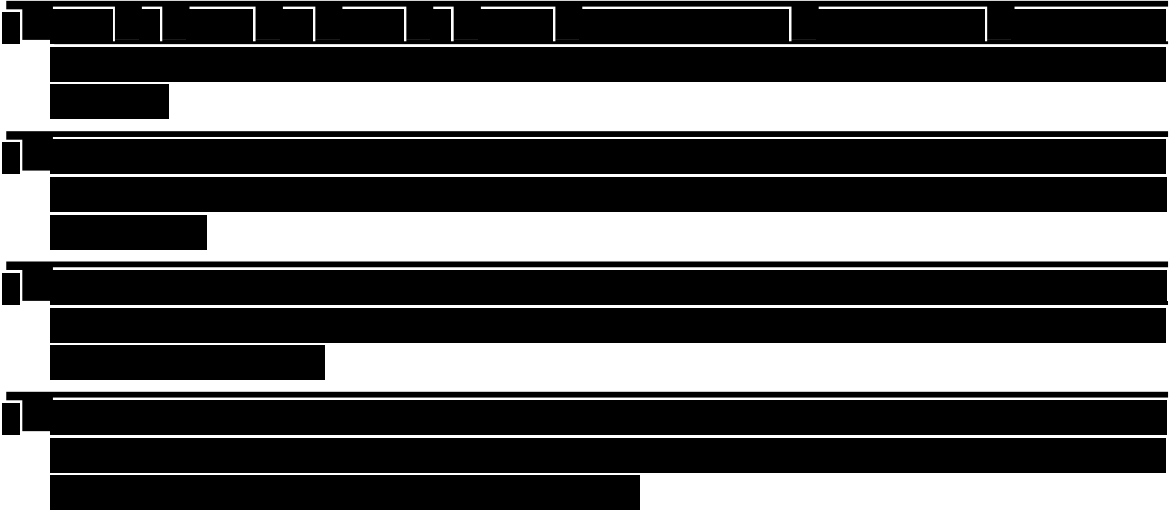


Porównanie pośrednie

Abatacept vs [redacted]

Skuteczność terapii

12-18 tydzień obserwacji:



24-28 tydzień obserwacji:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

52 tydzień obserwacji:

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo terapii

Obserwacja półroczna:

[Redacted text block]

Obserwacja roczna:

[Redacted text block]

Abatacept vs [Redacted]

Skuteczność terapii

12 tydzień obserwacji:

[Redacted text block]

24-28 tydzień obserwacji:

[Redacted text block]

52 tydzień obserwacji:

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo terapii

Obserwacja półroczna:

[Redacted text block]

Obserwacja roczna:

[Redacted text block]

Abatacept vs [Redacted]

Skuteczność terapii

12-18 tydzień obserwacji:

[Redacted text block]

24-28 tydzień obserwacji:

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo terapii

Obserwacja półroczna:

[Redacted text block]

Abatacept vs ██████████

Skuteczność terapii

12-16 tydzień obserwacji:



24-28 tydzień obserwacji:



Bezpieczeństwo terapii

Obserwacja półroczna:



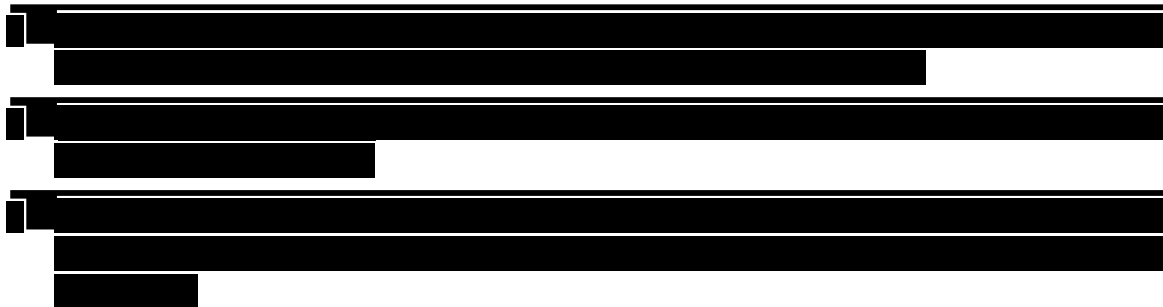
Abatacept vs ██████████

Skuteczność terapii

12 tydzień obserwacji:



24-28 tydzień obserwacji:



52 tydzień obserwacji:



Bezpieczeństwo terapii

Obserwacja półroczna:



Obserwacja roczna:

Abatacept vs ██████████

Skuteczność terapii

12-16 tydzień obserwacji:

24-28 tydzień obserwacji:

52 tydzień obserwacji:

Bezpieczeństwo terapii

Obserwacja półroczna:

Obserwacja roczna:

II LINIA LECZENIA BIOLOGICZNEGO

Porównanie bezpośrednie

Abatacept vs ██████████

Skuteczność terapii

12 tydzień obserwacji:

[REDACTED]

24-28 tydzień obserwacji:

[REDACTED]

Bezpieczeństwo terapii

[REDACTED]

Porównanie pośrednie

Abatacept vs [REDACTED]

Skuteczność terapii

12 tydzień obserwacji:

[REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

Skuteczność terapii

12-14 tydzień obserwacji:

[REDACTED]

24 tydzień obserwacji:

[Redacted text]

Bezpieczeństwo terapii

Obserwacja półroczna:

[Redacted text]

Abatacept vs [Redacted]

Skuteczność terapii

24 tydzień obserwacji:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Bezpieczeństwo terapii

Obserwacja półroczna:

[Redacted text]

Abatacept vs [Redacted]

Skuteczność terapii

24 tydzień obserwacji:

[Redacted text]

[Redacted text]

Bezpieczeństwo terapii

Obserwacja półroczna:

[Redacted text]

8.1.2 MIZS

Do dnia 05.03.2013 roku odnaleziono [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] składało się z trzech części. W pierwszej fazie badania wszyscy zakwalifikowani pacjenci przyjmowali abatacept przez 4 miesiące. Faza ta miała charakter otwarty. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie byli randomizowani do dwóch grup otrzymujących abatacept i placebo. Druga faza badania miała charakter podwójnie zaślepionej próby i trwała 6 miesięcy. Pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii abataceptem przez 5 lat, w przypadku wystąpienia u nich zaostrzenia choroby podczas fazy kontrolowanej, w przypadku gdy ukończyli fazę kontrolowaną bez zaostrzenia choroby lub gdy nie odpowiedzieli na leczenie abataceptem podczas fazy niekontrolowanej. Badanie Ruperto 2008 było bardzo dobrej jakości, oceniono je na 5 punktów w skali Jadad.

Skuteczność

Faza wstępna

Do otwartej fazy wstępnej (*lead-in*), poprzedzającej randomizację, włączono 190 pacjentów. Po 4 miesiącach leczenia abataceptem chorzy zostali ocenieni pod kątem odpowiedzi na leczenie wg pediatrycznych kryteriów American College of Rheumatology.

W populacji ogólnej:

- co najmniej 30% poprawę według pediatrycznych kryteriów ACR uzyskało 65% pacjentów,
- co najmniej 50% poprawę uzyskało 95 (50%) z 190 pacjentów,
- co najmniej 70% poprawę uzyskało 54 chorych (28%),
- co najmniej 90% poprawę uzyskało 24 pacjentów (13%),
- nieaktywną chorobę raportowano u 24 pacjentów (13%).

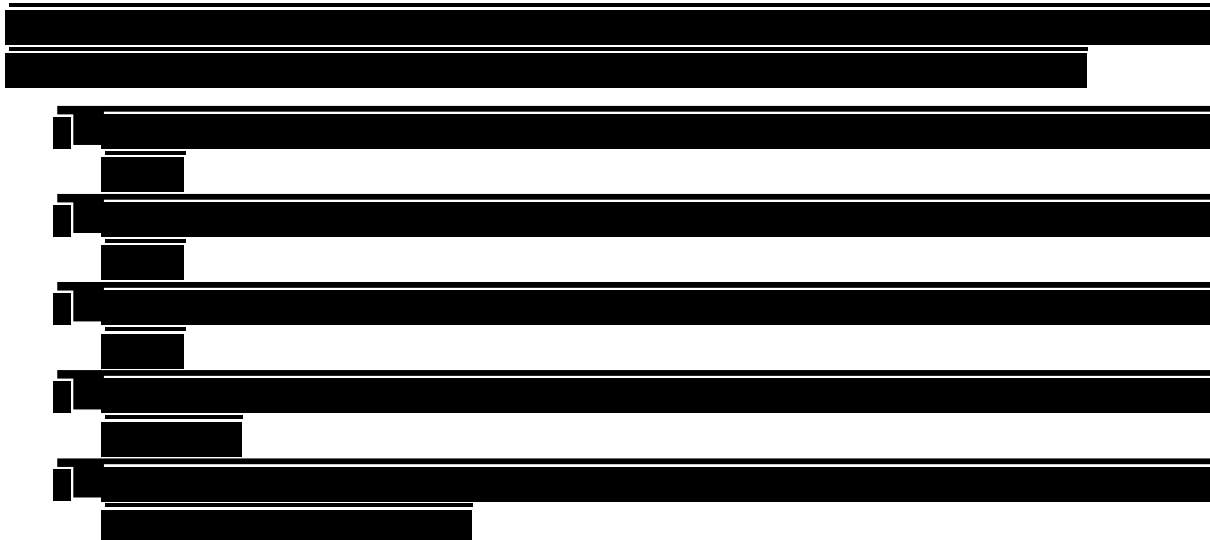
W populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa:

- co najmniej 30% poprawę według pediatrycznych kryteriów ACR uzyskało 39% pacjentów,
- co najmniej 50% poprawę uzyskało 14 pacjentów (25%),
- co najmniej 70% poprawę uzyskało 6 chorych (11%),
- co najmniej 90% poprawę uzyskał 1 pacjent (2%).

Faza randomizowana

Po 6 miesiącach randomizowanej, zaślepionej fazy leczenia lub do czasu zaostrzenia choroby w przypadku pacjentów, którzy nie ukończyli tego etapu badania, odsetek

pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 30% poprawę w grupie leczonych abataceptem oraz w grupie przyjmującej placebo był porównywalny.



Faza kontynuacji

Do długoterminowej fazy [redacted] włączono 153 pacjentów (58 uprzednio leczonych abataceptem, 59 uprzednio leczonych placebo i 36, którzy nie uzyskali odpowiedzi ACR Pedi 30 w otwartej fazie wstępnej).

Wyniki dotyczące skuteczności oparto na danych uzyskanych od 153 pacjentów, którzy zostali włączeni do otwartej fazy przedłużonej i odzwierciedlają okres ≥ 21 miesięcy (589 dni) terapii. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmują wszystkie dostępne dane z fazy niezaślepionej na dzień 7 maja 2008.

Do 589 dnia badania następujące odsetki pacjentów uzyskały odpowiedź wg kryteriów ACR.

- Pacjenci leczeni abataceptem podczas fazy podwójnie zaślepionej i fazy otwartej:
 - odpowiedź ACR Pedi 30 - 90%;
 - odpowiedź ACR Pedi 50 - 88%;
 - odpowiedź ACR Pedi 70 - 75%;
 - odpowiedź ACR Pedi 90 - 57%;
 - odpowiedź ACR Pedi 100 - 39%.
- Pacjenci leczeni placebo podczas fazy podwójnie zaślepionej i abataceptem fazy otwartej:
 - odpowiedź ACR Pedi 30 - 87%;
 - odpowiedź ACR Pedi 50 - 83%;
 - odpowiedź ACR Pedi 70 - 75%;
 - odpowiedź ACR Pedi 90 - 40%;
 - odpowiedź ACR Pedi 100 - 19%.

- Pacjenci nieprzyjmujący wcześniej leczenia biologicznego, leczeni abataceptem zarówno podczas fazy z podwójnie ślełą próbą, jak i otwartej fazy przedłużonej (N=46):
 - odpowiedź ACR Pedi 30 - 89%;
 - odpowiedź ACR Pedi 50 - 87%;
 - odpowiedź ACR Pedi 70 - 76%;
 - odpowiedź ACR Pedi 90 - 57%;
 - odpowiedź ACR Pedi 100 - 39%;
 - nieaktywna choroba - 46%.
- Pacjenci przyjmujący wcześniej leczenie biologiczne, leczeni abataceptem zarówno podczas fazy z podwójnie ślełą próbą, jak i otwartej fazy przedłużonej (N=5):
 - odpowiedź ACR Pedi 30 - 100%;
 - odpowiedź ACR Pedi 50 - 100%;
 - odpowiedź ACR Pedi 70 - 60%;
 - odpowiedź ACR Pedi 90 - 60%;
 - odpowiedź ACR Pedi 100 - 40%;
 - nieaktywna choroba - 20%.
- Podobne odsetki do tych w przypadku pacjentów w sposób ciągły przyjmujących abatacept (podczas fazy podwójnie zaślepionej oraz fazy przedłużonej) uzyskano wśród pacjentów przyjmujących podczas fazy podwójnie zaślepionej placebo.
- W grupie pacjentów otrzymujących placebo w fazie podwójnie zaślepionej, a następnie abatacept w fazie przedłużonej, nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi:
 - odpowiedź Pedi 30 - 90%;
 - odpowiedź Pedi 50 - 88%;
 - odpowiedź Pedi 70 - 81%;
 - odpowiedź Pedi 90 - 46%;
 - odpowiedź Pedi 100 - 22%;
 - choroba nieaktywna - 24%.
- W grupie pacjentów otrzymujących placebo w fazie podwójnie zaślepionej, a następnie abatacept w fazie przedłużonej, leczonych wcześniej lekami biologicznymi:
 - odpowiedź Pedi 30 - 67%;
 - odpowiedź Pedi 50 - 60%;
 - odpowiedź Pedi 70 - 33%;
 - odpowiedź Pedi 90 - 0%;
 - odpowiedź Pedi 100 - 0%;
 - choroba nieaktywna - 17%.

Spośród 47 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie abataceptem podczas okresu *lead-in*, 36 otrzymało kontynuację leczenia, a u 32 została oceniona odpowiedź pediatryczna wg ACR w 282 dniu badania:

- odpowiedź ACR Pedi 30 - 50% chorych;
- odpowiedź ACR Pedi 50 - 31% chorych;
- odpowiedź ACR Pedi 70 - 19% chorych;
- odpowiedź ACR Pedi 90 - 6% chorych;
- odpowiedź ACR Pedi 100 - 5% chorych;
- choroba nieaktywna – 5% chorych (1 pacjent).

Spośród pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi ACR Pedi 30 pod koniec otwartej fazy wprowadzającej i którzy zostali bezpośrednio włączeni do przedłużonej fazy długoterminowej następujące odsetki pacjentów osiągnęły odpowiedź wg ACR przed 589 dniem fazy przedłużonej:

- odpowiedź ACR Pedi 30 - 73% chorych;
- odpowiedź ACR Pedi 50 - 64% chorych;
- odpowiedź ACR Pedi 70 - 46% chorych;
- odpowiedź ACR Pedi 90 - 18% chorych;
- odpowiedź ACR Pedi 100 - 5% chorych.

Ocena bólu w skali VAS

Ocena bólu w skali VAS w grupie pacjentów z odpowiedzią ACR Pedi 30 zmniejszyła się o -8,6 punktu po 15 dniach leczenia abataceptem w fazie *lead-in*. W momencie zakończenia fazy wstępnej redukcja bólu w skali VAS wynosiła -23,8 punktu. Mniejszą redukcję bólu zaobserwowano w grupie pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi ACR Pedi 30 (-5,6 punktu w momencie zakończenia fazy *lead-in*). Po 6 miesiącach fazy randomizowanej pacjenci w grupie leczonej abataceptem osiągnęli dalszą redukcję bólu, podczas gdy w grupie placebo ocena w skali VAS wskazywała na zwiększenie bólu ($p=0,150$).

Jakość życia

Jakość życia oceniano za pośrednictwem sumarycznej komponenty fizycznej (PCS) oraz sumarycznej komponenty mentalnej (MCS) kwestionariusza CHQ (Child Health Questionnaire) służącego do pomiaru jakości życia pacjentów.

CHQ

W fazie wstępnej badania zaobserwowano poprawę wyniku dla komponenty fizycznej z 30,1 na 41,8 punktu, a komponenty mentalnej z 43,6 na 49,2 punktu. W fazie randomizowanej badania poprawa jakości życia w grupie pacjentów leczonych abataceptem została utrzymana – wynik dla PCS zwiększył się z 42,9 do 43,6 punktu,

a dla MCS z 49,6 do 51,7 punktu. W grupie pacjentów otrzymujących placebo ocena jakości życia uległa obniżeniu.

Problemy ze snem

W ciągu 4 miesięcy fazy wstępnej w grupie pacjentów z odpowiedzią ACR Pedi 30 ocena problemów związanych ze snaniem zmniejszyła się o -2,66 punktu w stosunku do wartości początkowej. Podczas fazy randomizowanej nastąpiła dalsza poprawa jakości snu w grupie pacjentów leczonych abataceptem – zmniejszenie wyniku o -0,72 punktu. Elementy oceny snu, w których poprawa była największa to: problem z zaśnięciem (-0,36), niespokojny sen (-0,29) i senność w ciągu dnia (-0,48). W grupie pacjentów otrzymujących placebo jakość snu pogorszyła się – punktacja zwiększyła się o 1,66 punktu (p=0,076).

Bezpieczeństwo

W fazie randomizowanej, częstość występowania poważnych działań niepożądanych łącznie, działań niepożądanych ogółem, infekcji, zaburzeń żołądkowo-jelitowych i innych działań niepożądanych była porównywalna w obu badanych grupach. Podczas fazy przedłużonej nie odnotowano przypadków gruźlicy ani nowotworów złośliwych. Zapalenie płuc wystąpiło u 3 pacjentów, a stwardnienie rozsiane – u jednego.

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

8.2.1 RZS

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

8.2.2 MIZS

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.3 Wyniki innych analiz

8.3.1 RZS

Zidentyfikowano 11 opracowań spełniających kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Prezentowane w nich wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącej oceny skuteczności abataceptu w porównaniu do placebo. Z dostępnych badań wtórnych wynika, że abatacept stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w RZS.

8.3.2 MIZS

Zidentyfikowano 3 opracowania wtórne spełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Prezentowane w nich wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącej skuteczności abataceptu w porównaniu z placebo. Z dostępnych badań wtórnych wynika, że abatacept stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w MIZS.

8.4 Siła dowodów

8.4.1 RZS

W przypadku abataceptu stosowanego w I linii leczenia biologicznego, siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia należy uznać za dość dużą w przypadku porównań z ██████████

W przypadku komparatorów, siła dowodów płynąca z porównań ██████████ również wydaje się dostateczna. Skuteczność i bezpieczeństwo każdego z wyżej wymienionych leków analizowano w stosunkowo licznej populacji (>1000 pacjentów). ██████████

[Redacted text block]

8.4.2 MIZS

Siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia należy uznać za [Redacted]

[Redacted text block]

9 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania abataceptu w terapii RZS na tle innych leków biologicznych stosowanych w tym wskazaniu [REDACTED] oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania abataceptu w terapii młodzieńczego, idiopatycznego zapalenia stawów.

9.1 RZS

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano [REDACTED] randomizowane, kontrolowane badania oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo zastosowania abataceptu oraz komparatorów [REDACTED] u pacjentów z RZS. Wszystkie badania dotyczyły populacji pacjentów z RZS, u których zawiodła dotychczasowa terapia LMPCh, w tym metotreksatem. Spośród wyżej wymienionych badań, [REDACTED] dotyczyło bezpośrednio abataceptu: [REDACTED] badań stanowiło porównanie abataceptu z [REDACTED] w 1 linii leczenia biologicznego, [REDACTED] badanie dotyczyło porównania abataceptu z [REDACTED] w 2 linii leczenia biologicznego, [REDACTED] badanie porównywało abatacept z [REDACTED] a [REDACTED] – abatacept z [REDACTED] (w obu przypadkach badanie dotyczyło 1 linii leczenia biologicznego)*. Dodatkowo zidentyfikowano [REDACTED] badanie oceniające skuteczność podtrzymania leczenia abataceptem podawanym podskórnie u pacjentów, u których uprzednio uzyskano odpowiedź na leczenie tym lekiem, jednak ze względu na odmienną metodykę badania i co za tym idzie brak możliwości włączenia go do metaanaliz, jego wyniki umieszczono w osobnym rozdziale. W wyniku systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano [REDACTED] badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo [REDACTED] [REDACTED] badań dotyczących [REDACTED], [REDACTED] badań dotyczących [REDACTED], [REDACTED] badania dotyczące [REDACTED] (3 dotyczące 1 linii i jedno dotyczące 2 linii leczenia biologicznego), [REDACTED] dotyczące [REDACTED] [REDACTED] dotyczących [REDACTED] (5 dotyczących 1 linii leczenia biologicznego i 1 dotyczące 2 linii) oraz [REDACTED] dotyczące [REDACTED] (2 linia leczenia biologicznego), których metodyka pozwala na przeprowadzenie porównania [REDACTED] z abataceptem. Jakość poszczególnych prac włączonych do opracowania była od niskiej do bardzo dobrej (średnio 3,45 punktu w skali Jadad).

* [REDACTED]

I linia leczenia biologicznego

Porównanie [REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] w 12 i 28 tygodniu obserwacji wykazało, że [REDACTED]. W 52 tygodniu obserwacji, abatacept [REDACTED] w zakresie uzyskania odpowiedzi ACR20. Porównanie skuteczności abataceptu i [REDACTED] w zakresie pozostałych punktów końcowych [REDACTED]. Z przeprowadzonej analizy wynika, że abatacept charakteryzował się [REDACTED].

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] wykazało [REDACTED] terapii w zakresie takich punktów końcowych, jak: odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70, odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby i poprawą o co najmniej 0,3 jednostki wyniku HAQ-DI, średnia zmiana DAS28 (CRP) i HAQ DI. [REDACTED].

Abatacept vs [REDACTED]

Terapia abataceptem jest [REDACTED] w zakresie takich punktów końcowych, jak odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70, remisja i dobra odpowiedź EULAR, poprawa wyniku HAQ-DI, redukcja DAS28 (CRP) i (ESR). Ponadto abatacept [REDACTED] w zakresie komponenty mentalnej i fizycznej kwestionariusza SF-36. Terapia abataceptem [REDACTED].

[REDACTED] W obserwacji półrocznej zaobserwowano [REDACTED] ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, natomiast w rocznej obserwacji terapia abataceptem wiązała się z [REDACTED] ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Porównanie [REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] w zakresie takich punktów końcowych, jak odpowiedź ACR50, ACR70, odpowiedź EULAR [REDACTED]. Wyniki [REDACTED] wykazały, że w [REDACTED].

12-tygodniowej obserwacji abatacept był [REDACTED] w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako ACR20. W półrocznym oraz rocznym horyzoncie czasowym terapię abataceptem i [REDACTED] w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako ACR20.

Porównanie [REDACTED] w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy terapią abataceptem i terapią [REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie pośrednie abataceptu i certolizumabu wykazało [REDACTED] w zakresie takich punktów końcowych, jak: odpowiedź ACR50 i ACR70, remisja EULAR, redukcja DAS28 (CRP). W 12-tygodniowej obserwacji abatacept był [REDACTED] w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako ACR20. [REDACTED] wyników z półrocznego okresu obserwacji [REDACTED] w zakresie takich punktów końcowych jak ACR70 oraz remisja EULAR, natomiast abatacept był [REDACTED] w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako ACR20, ACR50 i redukcja DAS28 (ESR). W rocznym okresie obserwacji, obie terapie charakteryzowały się [REDACTED] w zakresie ACR70, jednocześnie terapia abataceptem wiązała się z [REDACTED] w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako ACR20 oraz ACR50.

W półrocznej obserwacji poprawa jakości życia w komponentce mentalnej kwestionariusza SF-36 była [REDACTED]. Poprawa jakości życia w komponentce fizycznej była [REDACTED] w grupie otrzymujących abatacept od tej w grupie otrzymujących [REDACTED]. W rocznej obserwacji poprawa jakości życia była [REDACTED] w grupie otrzymujących abatacept w porównaniu z tą w grupie otrzymujących [REDACTED] zarówno w komponentce mentalnej jak i fizycznej kwestionariusza SF-36.

Abatacept wydaje się charakteryzować [REDACTED]. Terapia abataceptem wiązała się z [REDACTED] ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych.

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] ocenianymi terapiami w zakresie takich punktów końcowych, jak: odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR (ACR20, ACR50 i ACR70) i redukcja DAS28 (ESR).

Terapia abataceptem wiązała się z [REDACTED] wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z terapią [REDACTED] wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych.

Abatacept vs [REDACTED]

Terapie abataceptem i golimumabem charakteryzowały się [REDACTED] w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR (ACR20, ACR50 i ACR70), remisji i dobrej odpowiedzi EULAR oraz redukcji DAS28 (CRP). Obie terapie [REDACTED] wpływały na poprawę jakości życia, zarówno w komponentie mentalnej, jak i fizycznej kwestionariusza SF-36.

Abatacept wydaje się mieć [REDACTED] Porównanie [REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] pomiędzy terapiami w zakresie takich punktów końcowych, jak: odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR (ACR20, ACR50 i ACR70), remisja EULAR. Obie terapie [REDACTED] wpływały na poprawę jakości w komponentie mentalnej kwestionariusza SF-36. Terapia abataceptem wiązała się z [REDACTED] poprawą jakości życia w komponentie fizycznej kwestionariusza SF-36.

Profil bezpieczeństwa obu terapii [REDACTED] w zakresie częstości ocenianych zdarzeń niepożądanych.

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] w zakresie takich punktów końcowych, jak: odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR (ACR20, ACR50 i ACR70), remisja EULAR oraz redukcja DAS28 (ESR). W półrocznej obserwacji abatacept wykazał się [REDACTED] w porównaniu z [REDACTED] w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako dobra odpowiedź EULAR. Jednocześnie w rocznej obserwacji abatacept wykazał się [REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki w kwestionariuszu HAQ-DI. [REDACTED]

II linia leczenia biologicznego

Porównanie [REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

W II linii leczenia biologicznego abatacept w porównaniu z [REDACTED] na leczenie wg kryteriów ACR (ACR20, ACR50 i ACR70). Ponadto abatacept [REDACTED] wynik HAQ-DI i [REDACTED] w zakresie komponenty mentalnej i fizycznej kwestionariusza SF-36. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że profil bezpieczeństwa abataceptu jest [REDACTED]

Porównanie [REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] stosowanych w II linii leczenia biologicznego wykazało [REDACTED] terapii w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej wg kryteriów ACR (ACR20, ACR50 i ACR70).

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] stosowanych w II linii leczenia biologicznego w zakresie takich punktów końcowych, jak odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70, remisja EULAR i niska aktywność choroby [REDACTED]

[REDACTED] Porównanie [REDACTED] bezpieczeństwa leczenia wskazało na [REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] stosowanych w II linii leczenia biologicznego w zakresie takich punktów końcowych, jak odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 i ACR70, remisja EULAR, niska aktywność choroby i średnia zmiana HAQ-DI [REDACTED] ocenianymi terapiami. Abatacept wykazał się [REDACTED] w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako ACR20. Terapie abataceptem i [REDACTED] wpływały na zmianę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36. Profil bezpieczeństwa [REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

W II linii leczenia biologicznego terapię abataceptem i [REDACTED] charakteryzowały się się [REDACTED] w zakresie takich punktów końcowych, jak odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70, remisja EULAR, niska aktywność choroby i średnia zmiana HAQ-DI. Obie terapie [REDACTED] na zmianę jakości życia, zarówno w komponentce mentalnej, jak i fizycznej kwestionariusza SF-36. [REDACTED]

9.2 MIZS

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano [REDAKTOWANE] badanie dotyczące zastosowania abataceptu w leczeniu MIZS.

[REDAKTOWANE] do opracowania, składało się z trzech części. W pierwszej fazie badania wszyscy zakwalifikowani pacjenci przyjmowali abatacept przez 4 miesiące. Faza ta miała charakter otwarty. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie byli randomizowani do dwóch grup otrzymujących abatacept i placebo. Druga faza badania miała charakter podwójnie zaślepionej próby i trwała 6 miesięcy. Pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii abataceptem przez 5 lat w przypadku wystąpienia u nich zaostrzenia choroby podczas fazy kontrolowanej, w przypadku gdy ukończyli fazę kontrolowaną bez zaostrzenia choroby lub gdy nie odpowiedzieli na leczenie abataceptem podczas fazy niekontrolowanej. Badanie było bardzo dobrej jakości, oceniono je na 5 punktów w skali Jadad.

Skuteczność

Faza wstępna

Do otwartej fazy wstępnej (*lead-in*), poprzedzającej randomizację, włączono 190 pacjentów. Po 4 miesiącach leczenia abataceptem chorzy zostali ocenieni pod kątem odpowiedzi na leczenie wg pediatrycznych kryteriów American College of Rheumatology.

W populacji ogólnej odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70 i ACR Pedi 90 według kryteriów pediatrycznych ACR uzyskało odpowiednio: 65%, 50%, 28% i 13% pacjentów. Nieaktywną chorobę raportowano u 24 pacjentów (13%).

W populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70 i ACR Pedi 90 według kryteriów pediatrycznych ACR uzyskało odpowiednio 39%, 25%, 11%, 2% pacjentów.

Faza randomizowana

Po 6 miesiącach randomizowanej, zaślepionej fazy leczenia lub do czasu zaostrzenia choroby w przypadku pacjentów, którzy nie ukończyli tego etapu badania, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 30% poprawę w grupie leczonych abataceptem oraz w grupie przyjmującej placebo był porównywalny.

W populacji ogólnej, w 6 miesięcznej obserwacji zaobserwowano istotnie większą skuteczność abataceptu od placebo w zakresie takich punktów końcowych jak: ACR Pedi 50, ACR Pedi 70, ACR Pedi 90, odsetek pacjentów z chorobą nieaktywną, odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby.

Faza kontynuacji

Wśród pacjentów leczonych abataceptem podczas fazy podwójnie zaślepionej i fazy otwartej do 589 dnia badania odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70, ACR Pedi 90 i ACR Pedi 100 według kryteriów pediatrycznych ACR uzyskało odpowiednio 90%, 88%, 75%, 57%, 39%.

Wśród pacjentów leczonych placebo podczas fazy podwójnie zaślepionej i abataceptem fazy otwartej do 589 dnia badania odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70, ACR Pedi 90 i ACR Pedi 100 według kryteriów pediatrycznych ACR uzyskało odpowiednio 87%, 83%, 75%, 40%, 19%.

Wśród pacjentów nieprzyjmujących wcześniej leczenia biologicznego, leczonych abataceptem zarówno podczas fazy z podwójnie ślepą próbą, jak i otwartej fazy przedłużonej do 589 dnia badania odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70, ACR Pedi 90 i ACR Pedi 100 według kryteriów pediatrycznych ACR uzyskało odpowiednio 89%, 87%, 76%, 57%, 39%, 46%.

Wśród pacjentów przyjmujących wcześniej leczenie biologiczne, leczenie zarówno podczas fazy z podwójnie ślepą próbą, jak i otwartej fazy przedłużonej do 589 dnia badania odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70, ACR Pedi 90 i ACR Pedi 100 według kryteriów pediatrycznych ACR uzyskało odpowiednio 100%, 100%, 60%, 60%, 40%. Stan nieaktywnej choroby zaobserwowano u 1 pacjenta (20%). W grupie pacjentów otrzymujących placebo w fazie podwójnie zaślepionej, a następnie abatacept w fazie przedłużonej, odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90, Pedi 100 na dzień 589 wyniósł odpowiednio 90%, 88%, 81%, 46%, i 22% wśród pacjentów nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi i odpowiednio 67%, 60%, 33%, 0% i 0% wśród pacjentów przyjmujących wcześniej leki biologiczne – patrz tabela poniżej.

W populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie abataceptem podczas okresu *lead-in* i otrzymali kontynuację leczenia, odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70, ACR Pedi 90 i ACR Pedi 100 według kryteriów pediatrycznych ACR w 282 dniu badania uzyskało odpowiednio 50%, 31%, 19%, 6%, 5% chorych. W 589 dniu badania odsetki te wyniosły odpowiednio 73%, 64%, 46%, 18%, 5%.

Jakość życia

Jakość życia oceniano za pośrednictwem sumarycznej komponenty fizycznej (PCS) oraz sumarycznej komponenty mentalnej (MCS) kwestionariusza CHQ (Child Health Questionnaire) służącego do pomiaru jakości życia pacjentów. Ze względu na sposób przedstawienia danych, pełna analiza statystyczna nie była możliwa.

W fazie wstępnej badania zaobserwowano poprawę wyniku dla komponenty fizycznej i mentalnej kwestionariusza CHQ. W fazie randomizowanej badania poprawa jakości życia w grupie pacjentów leczonych abataceptem została utrzymana. W grupie pacjentów otrzymujących placebo ocena jakości życia uległa obniżeniu.

W ciągu 4 miesięcy fazy wstępnej w grupie pacjentów z odpowiedzią ACR Pedi 30 ocena problemów związanych ze spaniem zmniejszyła się w stosunku do wartości początkowej. Podczas fazy randomizowanej nastąpiła dalsza poprawa jakości snu w grupie pacjentów leczonych abataceptem. W grupie pacjentów otrzymujących placebo jakość snu pogorszyła się.

W grupie pacjentów z odpowiedzią ACR Pedi 30 w momencie zakończenia fazy wstępnej redukcja bólu w skali VAS wynosiła -23,8 punktu. Mniejszą redukcję bólu zaobserwowano w grupie pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi ACR Pedi 30 (-5,6 punktu w momencie zakończenia fazy *lead-in*). Po 6 miesiącach fazy randomizowanej pacjenci w grupie leczonej abataceptem osiągnęli dalszą redukcję bólu, podczas gdy w grupie placebo ocena w skali VAS wskazywała na zwiększenie bólu ($p=0,150$).

Bezpieczeństwo

Terapia abataceptem jest bezpieczna. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych łącznie, działań niepożądanych ogółem, infekcji, zaburzeń żołądkowo-jelitowych i innych działań niepożądanych była porównywalna w obu badanych grupach. Podczas fazy przedłużonej nie odnotowano przypadków gruźlicy ani nowotworów złośliwych.



Aneks 2. Prace włączone do opracowania

RZS

Abatacept



PEŁNE TEKSTY

[Redacted text block containing full texts]

ABSTRAKTY KONFERENCYJNE

[Redacted text block containing conference abstracts]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNE TEKSTY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ABSTRAKTY KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNE TEKSTY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ABSTRAKTY KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

ABSTRAKTY KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNE TEKSTY

[REDACTED]

ABSTRAKTY KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

DONIESIENIE KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ABSTRAKTY KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

DONIESIENIE KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

DONIESIENIE KONFERENCYJNE

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]

PEŁNY RAPORT

[Redacted text block]

[Redacted]

PEŁNY RAPORT

[Redacted text block]

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

[REDACTED]

PEŁNY RAPORT

Przegądy systematyczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Abatacept

[REDACTED]

PEŁNE TEKSTY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ABSTRAKTY KONFERENCYJNE

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeglądy systematyczne

[Redacted text block]

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
ABATACEPT		
Schiff 2009 (ARRIVE)	Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, Li T, Bahrt K, Kelly S, Le Bars M, Genovese MC. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Nov;68(11):1708-14. doi: 10.1136/ard.2008.099218. Epub 2008 Dec 15.	Brak grupy kontrolnej
Wells 2010 (ATTAIN i AIM)	Wells G, Li T, Tugwell P. Investigation into the impact of abatacept on sleep quality in patients with rheumatoid arthritis, and the validity of the MOS-Sleep questionnaire Sleep Disturbance Scale. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010 Oct;69(10):1768-73. doi: 10.1136/ard.2009.119727.	Analiza wpływu na jakość snu
Westhovens 2009	Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J, Grassi W, Haraoui B, Shergy W, Park SH, Genant H, Peterfy C, Becker JC, Covucci A, Helfrick R, Bathon J. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Dec;68(12):1870-7. doi: 10.1136/ard.2008.101121.	Pacjenci nieprzyjmujący uprzednio metotreksatu – niezgodność populacji
Weinblatt 2007	Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, Becker JC. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007 Feb;66(2):228-34. Epub 2006 Aug 25.	Skojarzenie z etanerceptem
Emery 2010 (ADJUST)	Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker JC, Vratsanos G, Genant HK, Peterfy C, Mitra P, Overfield S, Qi K, Westhovens R. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010 Mar;69(3):510-6. doi: 10.1136/ard.2009.119016. Epub 2009 Nov 23. Erratum in: <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Aug;70(8):1519.	Nieokreślone zapalenie stawów lub bardzo wczesne RZS
Wells 2011 (AGREE)	Wells AF, Westhovens R, Reed DM, Fanti L, Becker JC, Covucci A, Keystone EC. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. <i>J Rheumatol.</i> 2011 Nov;38(11):2362-8. doi: 10.3899/jrheum.110054.	Pacjenci nieprzyjmujący uprzednio metotreksatu – niezgodność populacji

Bathon 2011 (AGREE)	Bathon J, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J, Grassi W, Haraoui B, Shergy W, Park SH, Genant H, Peterfy C, Becker JC, Covucci A, Moniz Reed D, Helfrick R, Westhovens R. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Nov;70(11):1949-56. doi: 10.1136/ard.2010.145268. Epub 2011 Aug 6. PubMed PMID: 21821865.	Pacjenci nieprzyjmujący uprzednio metotreksatu – niezgodność populacji
ADALIMUMAB		
Weisman 2003	Weisman M.H., Moreland L.W., Furst D.E., Weinblatt M.E., Keystone E.C., Paulus H.E., Teoh L.S., Velagapudi R.B., Noertersheuser P.A., Granneman G.R., Fischkoff S.A., Chartash EK. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. <i>Clin Ther.</i> 2003 Jun;25	Badanie 1 fazy, niewłaściwe dawkowanie adalimumabu
Broeder 2002	den Broeder A., van de Putte L., Rau R., Schattenkirchner M., Van Riel P., Sander O., Binder C., Fenner H., Bankmann Y., Velagapudi R., Kempeni J., Kupper H. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2002 Nov;29 (11):2288-98	Pojedyncze dawki adalimumabu
Rau 2004	Rau R., Simianer S., van Riel P.L., van de Putte L.B., Krüger K., Schattenkirchner M., Allaart C.F., Breedveld F.C., Kempeni J, Beck K, Kupper H. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. <i>Scand J Rheumatol.</i> 2004;33 (3):145-53.	Niewłaściwa dawka adalimumabu (mg/kg m.c.)
Burmester 2007 (ReAct)	Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Sáez I, Malaise M, Tzioufas AG, Bijlsma JW, Unnebrink K, Kary S, Kupper H. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007 Jun;66(6):732-9.	Brak grupy kontrolnej
Bombardieri 2007 (ReAct)	Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, Geusens P, McKenna F, Unnebrink K, Oezer U, Kary S, Kupper H, Burmester GR; Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) Study Group. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2007 Jul;46(7):1191-9.	Brak grupy kontrolnej
Van de Putte 2003	van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PL, Schattenkirchner M, Emery P, Burmester GR, Zeidler H, Moutsopoulos HM, Beck K, Kupper H. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients	Adalimumab podawany w dawce 20, 40 lub 80 mg raz w tygodniu – dawka inna niż zarejestrowana

	with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2003 Dec;62(12):1168-77.	
Soubrier 2009 (GUEPARD)	Soubrier M., Puéchal X., Sibilia J., Mariette X., Meyer O., Combe B., Flipo R.M., Mulleman D., Berenbaum F., Zarnitsky C., Schaeveerbeke T., Fardellone P., Dougados M. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2009 Nov;48 (11):1429-34	Populacja niezgodna ze schematem PICO: pacjenci nieleczeni wcześniej MTX
Furst 2003 (STAR)	Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M., Strand V., Birbara C.A., Compagnone D., Fischkoff S.A., Chartash E.K. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). <i>J Rheumatol.</i> 2003 Dec;30 (12):2563-71.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: część pacjentów nie przyjmowała wcześniej żadnego LMPCH, w tym MTX
Detert 2012 (HIT-HARD)	Detert J, Bastian H, Listing J, Weiß A, Wassenberg S, Liebhaber A, Rockwitz K, Alten R, Krüger K, Rau R, Simon C, Gremmelsbacher E, Braun T, Marsmann B, Höhne-Zimmer V, Egerer K, Buttgerit F, Burmester GR. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Jul	Populacja niezgodna ze schematem PICO: pacjenci nieleczeni wcześniej MTX
Kavanaugh 2013 (OPTIMA)	Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, Santra S, Smolen JS. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Jan;72(1):64-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201247.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: pacjenci nieleczeni wcześniej MTX
Aletaha 2009 (PREMIER)	Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. <i>Arthritis Rheum.</i> 2009 May;60(5):1242-9. doi: 10.1002/art.24433.	Brak wcześniejszej terapii metotreksatem – niezgodność populacji
Breedveld 2006 (PREMIER)	Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. 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. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Jan;54(1):26-37.	Brak wcześniejszej terapii metotreksatem – niezgodność populacji
Hoff 2008 (PREMIER)	Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J, Elden A, Haugeberg G. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Jul;68(7):1171-	Brak wcześniejszej terapii metotreksatem – niezgodność populacji

	6. doi:=10.1136/ard.2008.091264. Epub 2008 Sep 18.	
Hoff 2011 (PREMIER)	Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J, Elden A, Kavanaugh A, Haugeberg G. Adalimumab reduces hand bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response: subanalysis of the PREMIER study. <i>BMC Musculoskelet Disord.</i> 2011 Feb 27;12:54. doi: 10.1186/1471-2474-12-54.	Brak wcześniejszej terapii metotreksatem – niezgodność populacji
van der Heijde 2010 (PREMIER)	van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, Keystone EC, Landewé R, Patra K, Pangan AL. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. <i>J Rheumatol.</i> 2010 Nov;37(11):2237-46. doi: 10.3899/jrheum.100208.	Brak wcześniejszej terapii metotreksatem – niezgodność populacji
Kimel 2008 (PREMIER)	Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. <i>J Rheumatol.</i> 2008 Feb;35(2):206-15.	Brak wcześniejszej terapii metotreksatem – niezgodność populacji
Smolen 2012 (PREMIER)	Smolen JS, van der Heijde DM, Keystone EC, van Vollenhoven RF, Goldring MB, Guérette B, Cifaldi MA, Chen N, Liu S, Landewé RB. Association of joint space narrowing with impairment of physical function and work ability in patients with early rheumatoid arthritis: protection beyond disease control by adalimumab plus methotrexate. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Aug 22.	Brak wcześniejszej terapii metotreksatem – niezgodność populacji
Strand 2012 (PREMIER)	Strand V, Rentz AM, Cifaldi MA, Chen N, Roy S, Revicki D. Health-related quality of life outcomes of adalimumab for patients with early rheumatoid arthritis: results from a randomized multicenter study. <i>J Rheumatol.</i> 2012 Jan;39(1):63-72. doi: 10.3899/jrheum.101161.	Brak wcześniejszej terapii metotreksatem – niezgodność populacji
van Vollenhoven 2010 (PREMIER)	van Vollenhoven RF, Cifaldi MA, Ray S, Chen N, Weisman MH. Improvement in workplace and household productivity for patients with early rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate: work outcomes and their correlations with clinical and radiographic measures from a randomized controlled trial companion study. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2010 Feb;62(2):226-34. doi: 10.1002/acr.20072.	Brak wcześniejszej terapii metotreksatem – niezgodność populacji
Bijl 2008	van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, Kalden JR, Kary S, Burmester GR, Beckmann C, Unnebrink K, Kupper H. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. <i>Clin Rheumatol.</i> 2008 Aug;27(8):1021-8. doi: 10.1007/s10067-008-0866-4. Epub 2008 Mar 19. PubMed PMID: 18350329; PubMed Central PMCID: PMC2468311.	Nie RCT
Burmester 2011	Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, Dijkmans BA, Aarden L, Wolbink GJ. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with	Nie RCT

	disease activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA. 2011 Apr 13;305(14):1460-8. doi: 10.1001/jama.2011.406. PubMed PMID: 21486979.	
Eijk 2012	van Eijk IC, Nielen MM, van der Horst-Bruinsma I, Tjhuis GJ, Boers M, Dijkmans BA, van Schaardenburg D. Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: the STREAM randomized trial. Rheumatology (Oxford). 2012 Apr;51(4):686-94. doi: 10.1093/rheumatology/ker355. Epub 2011 Dec 13. PubMed PMID: 22166255; PubMed Central PMCID: PMC3306166.	Nieprawidłowy schemat badania: terapia konwencjonalna vs terapia agresywna. Populacja nieleczona wcześniej LMPCh.
ETANERCEPT		
Bliddal 2006	Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, Konig M, Holm CC, Rogind H, Boesen M, Danneskiold-Samsøe B, Torp-Pedersen S. A randomized, controlled study of a single intra-articular injection of etanercept or glucocorticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2006 Sep-Oct;35(5):341-5.	Niewłaściwy komparator; etanercept podawany dostawowo
Combe 2006	Combe B, Codreanu C., Fiocco U., Gaubitz M., Geusens P.P., Kvien T.K., Pavelka K., Sambrook P.N., Smolen J.S., Wajdula J., Fatenejad S. Etanercept European Investigators Network (Etanercept Study 309 Investigators). Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. Ann Rheum Dis. 2006 Oct;65 (10):1357-62.	Komparator niezgodny z PICO - sulfasalazyna
Combe 2008	Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Khandker R, Singh A, Wajdula J, Fatenejad S; Etanercept European Investigators Network. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1146-52. doi: 10.1136/ard.2007.087106.	Komparator niezgodny z PICO - sulfasalazyna
Combe 2009	Combe B, Codreanu C., Fiocco U., Gaubitz M., Geusens P.P., Kvien T.K., Pavelka K., Sambrook P.N., Smolen J.S., Khandker R., Singh A., Wajdula J., Fatenejad S. Etanercept European Investigators Network. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68 (7):1146-52	Komparator niezgodny z PICO - sulfasalazyna
Moreland 2012 (TEAR)	Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, Bridges SL Jr, Zhang J, McVie T, Howard G, van der Heijde D, Cofield SS; TEAR Investigators. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. Arthritis Rheum. 2012 Sep;64(9):2824-35. doi: 10.1002/art.34498.	Niewłaściwy schemat leczenia: etanercept + MTX vs MTX + sulfasalazyna + hydroksychlorochinina

Hu 2009 (rhTNFr)	Hu D., Bao C., Chen S., Gu J., Li Z., Sun L., Han X., Ni L. 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. <i>Rheumatol Int.</i> 2009 Jan;29 (3):297-303.	Niewłaściwy schemat badania: etanercept vs MTX.
Kosinski 2002	Kosinski M., Kujawski S.C., Martin R., Wanke L.A., Buatti M.C., Ware J.E. Jr, Peretto E.M. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. <i>Am J Manag Care.</i> 2002 Mar;8 (3):231-40.	Niewłaściwy schemat badania: etanercept vs MTX.
Bathon 2000 (ERA)	Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M., Tesser J.R., Schiff M.H., Keystone E.C., Genovese M.C., Wasko M.C., Moreland L.W., Weaver A.L., Markenson J., Finck B.K. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med.</i> 2000 Nov 30;343 (22):1586-93.	Niewłaściwy schemat badania: etanercept vs MTX. Pacjenci nieleczeni wcześniej MTX
Bathon 2003 (ERA)	Bathon J.M., Genovese M.C. The Early Rheumatoid Arthritis (ERA) Trial comparing the efficacy and safety of etanercept and methotrexate. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2003; 21 (Suppl. 31):S195-S197.	Niewłaściwy schemat badania: etanercept vs MTX. Pacjenci nieleczeni wcześniej MTX
Genovese 2002 (ERA)	Genovese M.C., Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M., Tesser J.R., Schiff M.H., Keystone E.C., Wasko M.C., Moreland L.W., Weaver A.L., Markenson J., Cannon G.W., Spencer-Green G., Finck B.K. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. <i>Arthritis Rheum.</i> 2002 Jun;46 (6):1443-50.	Niewłaściwy schemat badania: etanercept vs MTX. Pacjenci nieleczeni wcześniej MTX
Genovese 2005 (ERA)	Genovese M.C., Bathon J.M., Fleischmann R.M., Moreland L.W., Martin R.W., Whitmore J.B., Tsuji W.H., Leff J.A. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2005 Jul;32 (7):1232-42.	Niewłaściwy schemat badania: etanercept vs MTX. Pacjenci nieleczeni wcześniej MTX
Weinblatt 2011 (ERA)	Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, Fleischmann RM, Schiff MH, Martin RW, Baumgartner SW, Park GS, Mancini EL, Genovese MC. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2011 Mar;63(3):373-82. doi: 10.1002/acr.20372.	Niewłaściwy schemat badania: etanercept vs MTX. Pacjenci nieleczeni wcześniej MTX
Sennels 2008 (ADORE)	Sennels H, Sørensen S, Ostergaard M, Knudsen L, Hansen M, Skjødt H, Peters N, Colic A, Grau K, Jacobsen S. Circulating levels of osteopontin, osteoprotegerin, total soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, and high-sensitivity C-reactive protein in patients with active rheumatoid arthritis randomized to etanercept alone or in combination with methotrexate. <i>Scand J Rheumatol.</i> 2008 Jul-Aug;37(4):241-7.	Niewłaściwy schemat badania: etanercept vs etanercept + MTX
Weinblatt 2008	Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, Bingham CO 3rd, Li J, Louie J, Furst DE. 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-	Metodyka niezgodna ze schematem PICO: Etanercept 50 mg dwa razy w tygodniu vs etanercept 50 mg raz w tygodniu

	controlled study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Jul;58(7):1921-30. doi: 10.1002/art.23493. PubMed PMID: 18576334.	
Klareskog 2004 (TEMPO)	Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P., Gough A., Kalden J., Malaise M., Martín Mola E., Pavelka K., Sany J., Settas L., Wajdula J., Pedersen R., Fatenejad S., Sanda M.; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2004 Feb 28;363(9410):675-81.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia
Zhou 2004 (TEMPO)	Zhou H., Mayer P.R., Wajdula J., Fatenejad S. Unaltered etanercept pharmacokinetics with concurrent methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2004 Nov;44 (11):1235-43.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia
van der Heijde 2005a (TEMPO)	van der Heijde D., Landewé R., Klareskog L., Rodríguez-Valverde V., Settas L., Pedersen R., Fatenejad S. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Jan;52 (1):49-60.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia
van der Heijde 2005b (TEMPO)	van der Heijde D., Klareskog L., Boers M., Landewé R., Codreanu C., Bolosiu H.D., Pedersen R., Fatenejad S. TEMPO Investigators. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005 Nov;64 (11):1582-7.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia
van der Heijde 2006a (TEMPO)	van der Heijde D., Klareskog L., Rodríguez-Valverde V., Codreanu C., Bolosiu H., Melo-Gomes J., Tornero-Molina J., Wajdula J., Pedersen R., Fatenejad S. TEMPO Study Investigators. 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. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Apr;54 (4):1063-74.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia
van der Heijde 2006b (TEMPO)	van der Heijde D., Klareskog L., Singh A., Tornero J., Melo-Gomes J., Codreanu C., Pedersen R., Freundlich B., Fatenejad S. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2006 Mar;65 (3):328-34.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia
van der Heijde 2007 (TEMPO)	van der Heijde D., Klareskog L., Landewé R., Bruyn G.A., Cantagrel A., Durez P., Herrero-Beaumont G., Molad Y., Codreanu C., Valentini G., Zahora R., Pedersen R., MacPeck D., Wajdula J., Fatenejad S. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007 Dec;56 (12):3928-39.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia
van der Heijde 2008a (TEMPO)	van der Heijde D., Landewé R., van Vollenhoven R., Fatenejad S., Klareskog L. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008	Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia

	Sep;67 (9):1267-70.	
van der Heijde 2008b (TEMPO)	van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Mola EM, Pedersen R, Freundlich B, Chang DJ; Etanercept Study 400 Investigators. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008 Feb;67(2):182-8. Epub 2007 Aug 29. PubMed PMID: 17728331.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia
Kavanaugh 2008 (TEMPO)	Kavanaugh A., Klareskog L., van der Heijde D., Li J., Freundlich B., Hooper M. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008 Oct;67(10):1444-7.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia
Keystone 2009 (TEMPO)	Keystone E, Freundlich B, Schiff M, Li J, Hooper M. Patients with moderate rheumatoid arthritis (RA) achieve better disease activity states with etanercept treatment than patients with severe RA. <i>J Rheumatol.</i> 2009 Mar;36(3):522-31. doi: 10.3899/jrheum.080663.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia
Emery 2008 (COMET)	Emery P., Breedveld F.C., Hall S., Durez P., Chang D.J., Robertson D., Singh A., Pedersen R.D., Koenig A.S., Freundlich B. 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. <i>Lancet.</i> 2008 Aug 2;372(9636):375-82.	Populacja niezgodna ze schematem PICO – pacjenci nieprzyjmujący wcześniej MTX
Anis 2009 (COMET)	Anis A., Zhang W., Emery P., Sun H., Singh A., Freundlich B., Sato R. The effect of etanercept on work productivity in patients with early active rheumatoid arthritis: results from the COMET study. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2009 Oct;48 (10):1283-9.	Populacja niezgodna ze schematem PICO – pacjenci nieprzyjmujący wcześniej MTX
Emery 2010 (COMET)	Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, Pedersen R, Koenig AS, Freundlich B; Combination of Methotrexate and Etanercept in Early Rheumatoid Arthritis Trial Group. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2010 Mar;62(3):674-82. Erratum in: <i>Arthritis Rheum.</i> 2010 Oct;62(10):3005.	Populacja niezgodna ze schematem PICO – pacjenci nieprzyjmujący wcześniej MTX
Kekow (COMET)	Kekow J., Moots R., Khandker R., Melin J., Freundlich B., Singh A. 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. <i>Rheumatology.</i> 2011 50 (2) (pp 401-409).	Populacja niezgodna ze schematem PICO – pacjenci nieprzyjmujący wcześniej MTX
Kekow 2010 (COMET)	Kekow J., Moots R.J., Emery P., Durez P., Koenig A., Singh A., Pedersen R., Robertson D., Freundlich B., Sato R. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: The COMET trial. <i>Annals of the Rheumatic Diseases.</i> 69 (1) (pp 222-225), 2010	Populacja niezgodna ze schematem PICO – pacjenci nieprzyjmujący wcześniej MTX

Kim 2012 (APPEAL)	Kim HY, Hsu PN, Barba M, Sulaiman W, Robertson D, Vlahos B, Khandker R, Nab H, Freundlich B, Koenig A. Randomized comparison of etanercept with usual therapy in an Asian population with active rheumatoid arthritis: the APPEAL trial. <i>Int J Rheum Dis.</i> 2012 Apr;15(2):188-96. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01680.x.	Nieprawidłowy schemat badania: Etanercept + MTX vs LMPCh + MTX
Lisbona 2008	Lisbona MP, Maymo J, Perich J, Almirall M, Pérez-García C, Carbonell J. Etanercept reduces synovitis as measured by magnetic resonance imaging in patients with active rheumatoid arthritis after only 6 weeks. <i>J Rheumatol.</i> 2008 Mar;35(3):394-7.	Zbyt krótki, 6-tygodniowy horyzont badania
Keystone 2004	Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, Burge DJ. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004 Feb;50(2):353-63.	Zbyt krótki, 8-tygodniowy horyzont badania
Takeuchi 2012	Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, Yuasa H, Vlahos B. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis. <i>Mod Rheumatol.</i> 2012 Sep 26. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23011358.	Niewłaściwy schemat badania: etanercept vs MTX.
Finckh 2006	Finckh A, Simard JF, Duryea J, Liang MH, Huang J, Daneel S, Forster A, Gabay C, Guerne PA. The effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in preventing progressive radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a population-based study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Jan;54(1):54-9. PubMed PMID: 16385495.	Badanie kohortowe
Perera 2006	Perera LC, Tymms KE, Wilson BJ, Shadbolt B, Brook AS, Dorai Raj AK, Khoo KB. Etanercept in severe active rheumatoid arthritis: first Australian experience. <i>Intern Med J.</i> 2006 Oct;36(10):625-31. PubMed PMID: 16958637.	Nie RCT
Tada 2012 (PRECEPT)	Tada M, Koike T, Okano T, Sugioka Y, Wakitani S, Fukushima K, Sakawa A, Uehar K, Inui K, Nakamura H. Comparison of joint destruction between standard- and low-dose etanercept in rheumatoid arthritis from the Prevention of Cartilage Destruction by Etanercept (PRECEPT) study. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2012 Dec;51(12):2164-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes188. Epub 2012 Jul 23. PubMed PMID: 22829691.	Nieprawidłowy schemat badania: etanercept 25 mg/tydzień vs etanercept 50 mg/tydzień
Wada 2012	Wada T, Son Y, Ozaki Y, Nomura S, Iida H. Clinical and radiographic results from a 2-year comparison of once-weekly versus twice-weekly administration of etanercept in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis. <i>Mod Rheumatol.</i> 2012 Nov;22(6):824-30. PubMed PMID: 22302136.	Nieprawidłowy schemat badania: etanercept 25 mg/tydzień vs etanercept 50 mg/tydzień
INFLIKSYMAB		
Bijl 2007	van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-	Schemat badania niezgodny z

(BeST)	Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, van Krugten MV, Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007 Jul;56(7):2129-34.	PICO: infliksymab + MTX vs LMPCh
Broek 2011 (BeST)	van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, van Schaardenburg D, Hulsmans HM, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Aug;70(8):1389-94. doi: 10.1136/ard.2010.147751.	Schemat badania niezgodny z PICO: infliksymab + MTX vs LMPCh
Dirven 2012 (BeST)	Dirven L, van den Broek M, van Groenendaal JH, de Beus WM, Kerstens PJ, Huizinga TW, Allaart CF, Lems WF. Prevalence of vertebral fractures in a disease activity steered cohort of patients with early active rheumatoid arthritis. <i>BMC Musculoskelet Disord.</i> 2012 Jul 23;13:125. doi: 10.1186/1471-2474-13-125.	Schemat badania niezgodny z PICO: infliksymab + MTX vs LMPCh
Goekop-Ruiterman 2007a (BeST)	Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Peeters AJ, de Jonge-Bok JM, Mallée C, de Beus WM, de Sonnaville PB, Ewals JA, Breedveld FC, Dijkmans BA. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2007 Mar 20;146(6):406-15.	Schemat badania niezgodny z PICO: infliksymab + MTX vs LMPCh
Goekop-Ruiterman 2007b (BeST)	Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJ, Grillet BA, de Jager MH, Han KH, Speyer I, van der Lubbe PA, Seys PE, Breedveld FC, Dijkmans BA. Patient preferences for treatment: report from a randomized comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007 Sep;66(9):1227-32.	Schemat badania niezgodny z PICO: infliksymab + MTX vs LMPCh
Goekop-Ruiterman 2008 (BeST)	Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Ronday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendaal JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Feb;58(2 Suppl):S126-35. doi: 10.1002/art.23364.	Schemat badania niezgodny z PICO: infliksymab + MTX vs LMPCh
Kooij 2007 (BeST)	van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, van Zeben D, Kerstens PJ, Gerards AH, van Groenendaal JH, Hazes JM, Breedveld FC, Allaart CF, Dijkmans BA. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007 Oct;66(10):1356-62.	Schemat badania niezgodny z PICO: infliksymab + MTX vs LMPCh
Kooij 2009a (BeST)	van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Güler-Yüksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, van der Lubbe PA, de Beus WM, Grillet BA, Ronday HK, Huizinga TW, Breedveld FC, Dijkmans BA, Allaart CF. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven	Schemat badania niezgodny z PICO: infliksymab + MTX vs LMPCh

	treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Jun;68(6):914-21.	
Kooij 2009b (BeST)	van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, Kerstens PJ, Peeters AJ, van Zeben D, Breedveld FC, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2009 Jan 15;61(1):4-12. doi: 10.1002/art.24367.	Schemat badania niezgodny z PICO: infliksymab + MTX vs LMPCh
Vries-Bouwstra 2009 (BeST)	de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, Schreuder GM, Ewals JA, Terwiel JP, Roday HK, Kerstens PJ, Toes RE, de Vries RR, Breedveld FC, Dijkmans BA, Huizinga TW, Allaart CF. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 May;58(5):1293-8. doi: 10.1002/art.23439.	Schemat badania niezgodny z PICO: infliksymab + MTX vs LMPCh
Takeuchi 2009 (RISING)	Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T; RISING study. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. <i>Mod Rheumatol.</i> 2009;19(5):478-87. doi: 10.1007/s10165-009-0195-8.	Porównanie różnych dawek infliksymabu
Takeuchi 2011 (RISING)	Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Jul;70(7):1208-15. doi: 10.1136/ard.2011.153023. Epub 2011 Apr 8.	Porównanie różnych dawek infliksymabu
Takeuchi 2012 (RISING)	Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Sep;71(9):1583-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201069.	Porównanie różnych dawek infliksymabu
Maini 1998	Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 1998 Sep;41(9):1552-63.	Schemat dawkowania niezgodny z zarejestrowanym
Smolen 2006 (ASPIRE)	Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Schiff M, Baker D, Han C, Han J, Bala M; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. 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. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Mar;54(3):702-10.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia

<p>Smolen 2008 (ASPIRE)</p>	<p>Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Aletaha D, Baker D, Han J, Bala M, St Clair EW; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. 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. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Jun;68(6):823-7. doi: 10.1136/ard.2008.090019. Epub 2008 Jul 1. Erratum in: <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Aug;70(8):1519.</p>	<p>Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia</p>
<p>St Clair 2004 (ASPIRE)</p>	<p>St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004 Nov;50(11):3432-43.</p>	<p>Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia</p>
<p>Visvanathan 2006 (ASPIRE)</p>	<p>Visvanathan S, Wagner C, Smolen J, St Clair EW, Hegedus R, Baker D, Keenan G. IgG and IgM anticardiolipin antibodies following treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Sep;54(9):2840-4.</p>	<p>Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia</p>
<p>Smolen 2006 (ASPIRE)</p>	<p>Smolen JS, Han C, van der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Kalden JR, Schiff M, Bala M, Baker D, Han J, Maini RN, St Clair EW. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Mar;54(3):716-22. PubMed PMID: 16508932.</p>	<p>Populacja niezgodna ze schematem PICO: nieskuteczne leczenie MTX jako kryterium wykluczenia</p>
<p>Durez 2007 (CIERA)</p>	<p>Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, Luyten FP, Corluy L, Houssiau FA, Verschueren P. 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. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007 Dec;56(12):3919-27.</p>	<p>Populacja niezgodna ze schematem PICO – pacjenci nieprzyjmujący wcześniej MTX</p>
<p>Leirisalo-Repo 2012 (NEO-RACO)</p>	<p>Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, Korpela M, Kauppi MJ, Kaipiainen-Seppänen O, Luosujärvi R, Luukkainen R, Karjalainen A, Blåfield H, Uutela T, Ilva K, Julkunen HA, Paimela L, Puolakka K, Moilanen E, Hannonen PJ, Möttönen T; for the NEO-RACo Study Group. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Jun 30.</p>	<p>Populacja niezgodna ze schematem PICO: pacjenci nieleczeni wcześniej LMPCh, w tym MTX</p>
<p>Furst 2007 (OPPOSITE)</p>	<p>Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, Weisman M, Wallace DJ, Crues J, Khanna D, Eckel G, Yeilding N, Callegari P, Visvanathan S, Rojas J, Hegedus</p>	<p>Nieprawidłowy schemat badania: IFX + MTX vs ETA + MTX</p>

	R, George L, Mamun K, Gilmer K, Troum O. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007 Jul;66(7):893-9. Epub 2007 Apr 5	
Quinn 2005	Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, Brown C, Fraser A, Jarret S, Emery P. 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. <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Jan;52(1):27-35.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: pacjenci nieleczeni wcześniej LMPCh, w tym MTX
Bejarano 2010 (Quinn 2005)	Bejarano V, Conaghan PG, Quinn MA, Saleem B, Emery P. Benefits 8 years after a remission induction regime with an infliximab and methotrexate combination in early rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2010 Oct;49(10):1971-4. doi: 10.1093/rheumatology/keq194.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: pacjenci nieleczeni wcześniej LMPCh, w tym MTX
Haugeberg 2011 (Quinn 2005)	Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. 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. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Dec;68(12):1898-901. doi: 10.1136/ard.2008.106484. Epub 2009 Apr 21. Erratum in: <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Aug;70(8):1519.	Populacja niezgodna ze schematem PICO: pacjenci nieleczeni wcześniej LMPCh, w tym MTX
Smeets 2003	Smeets TJ, Kraan MC, van Loon ME, Tak PP. 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. <i>Arthritis Rheum.</i> 2003 Aug;48(8):2155-62.	Zbyt krótki, 6-tygodniowy horyzont czasowy badania
Taylor 2004	Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, Wagner CL, McClinton C, Maini RN. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004 Apr;50(4):1107-16.	Dawkowanie niezgodne z zarejestrowanym
Taylor 2006	Taylor PC, Steuer A, Gruber J, McClinton C, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, Wagner CL, Maini RN. 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. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Jan;54(1):47-53.	Dawkowanie niezgodne z zarejestrowanym
Bernt 2008	van den Bemt BJ, den Broeder AA, Sniijders GF, Hekster YA, van Riel PL, Benraad B, Wolbink GJ, van den Hoogen FH. Sustained effect after lowering high-dose infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a prospective dose titration study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008 Dec;67(12):1697-701. doi: 10.1136/ard.2007.083683. Epub 2008 Jan 31. PubMed PMID: 18245109.	Nie RCT

Chopin 2008	Chopin F, Garnero P, le Henanff A, Debiais F, Daragon A, Roux C, Sany J, Wendling D, Zarnitsky C, Ravaud P, Thomas T. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008 Mar;67(3):353-7. Epub 2007 Jul 20. PubMed PMID: 17644538.	Nie RCT
Durez 2004	Durez P, Nzeusseu Toukap A, Lauwerys BR, Manicourt DH, Verschueren P, Westhovens R, Devogelaer JP, Houssiau FA. A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2004 Sep;63(9):1069-74. PubMed PMID: 15308515; PubMed Central PMCID: PMC1755125.	Komparator niezgodny ze schematem PICO: infliksymab vs metylprednizon
Kiely 2002	Kiely PD, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2002 Jun;41(6):631-7. PubMed PMID: 12048288.	Brak grupy kontrolnej
Vollenhoven 2004	van Vollenhoven RF, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: improvements seen may be explained by a regression-like effect. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2004 Apr;63(4):426-30. PubMed PMID: 15020338; PubMed Central PMCID: PMC1754945.	Komparator niezgodny ze schematem PICO: infliksymab vs etanercept
Wick 2005	Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. <i>Scand J Rheumatol.</i> 2005 Sep-Oct;34(5):353-8. PubMed PMID: 16234182.	Nie RCT
Wolbink 2005	Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, Dijkmans BA, Aarden L. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005 May;64(5):704-7. Epub 2004 Oct 14. PubMed PMID: 15485995; PubMed Central PMCID: PMC1755482.	Nie RCT
Wong 2008	Wong M, Oakley SP, Young L, Jiang BY, Wierzbicki A, Panayi G, Chowienczyk P, Kirkham B. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Aug;68(8):1277-84. doi: 10.1136/ard.2007.086157. Epub 2008 Oct 17. PubMed PMID: 18930987; PubMed Central PMCID: PMC2703705.	Sposób przedstawienia punktów końcowych nie pozwala na analizie danych
GOLIMUMAB		
Takeuchi 2012 (GO-MONO)	Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D; the GO-MONO study group. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind,	Golimumab podawany w monoterapii – niezgodność z charakterystyką produktu leczniczego

	placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Sep 18.	
Kremer 2010	Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, Han J, Taylor P. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2010 Apr;62(4):917-28. doi: 10.1002/art.27348. Erratum in: <i>Arthritis Rheum.</i> 2010 Oct;62(10):3130.	Golimumab podawany bez metotreksatu
Zhou 2007	Zhou H, Jang H, Fleischmann R.M, Bouman-Thio E, Xu Z, Marini J.C, Pendley C, Jiao Q, Shankar G, Marciniak S.J, Cohen S.B, Rahman M.U, Baker D, Mascelli M.A, Davis H.M, Everitt D.E. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF- (alpha) monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis <i>Journal of Clinical Pharmacology</i> (2007) 47:3 (383-396)	Inna niż zarejestrowana droga podania golimumabu (golimumab podawano dożylnie)
Zhuang 2011	Zhuang Y, Xu Z, Frederick B, de Vries DE, Ford JA, Keen M, Doyle MK, Petty KJ, Davis HM, Zhou H. Golimumab pharmacokinetics after repeated subcutaneous and intravenous administrations in patients with rheumatoid arthritis and the effect of concomitant methotrexate: an open-label, randomized study. <i>Clin Ther.</i> 2012 Jan;34(1):77-90. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.11.015.	Golimumab podawany podskórnio vs golimumab podawany dożylnie
Weinblatt 2012 (GO-FURTHER)	Weinblatt ME, Bingham CO 3rd, Mendelsohn AM, Kim L, Mack M, Lu J, Baker D, Westhovens R. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Jun 1.	Golimumab podawany dożylnie (na kg masy ciała)
Emery 2009 (GO-BEFORE)	Emery P., Fleischmann R.M., Moreland L.W., Hsia E.C., Strusberg I., Durez P., Nash P., Amante E.J., Churchill M., Park W., Pons-Estel B.A., Doyle M.K., Visvanathan S., Xu W., Rahman M.U. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2009 Aug;60 (8):2272-83.	Pacjenci nieotrzymujący uprzednio metotreksatu – niezgodność populacji
Ostergaard 2011 (GO-BEFORE)	Ostergaard M, Emery P, Conaghan PG, Fleischmann R, Hsia EC, Xu W, Rahman MU. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: A magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients. <i>Arthritis Rheum.</i> 2011 Dec;63(12):3712-22. doi: 10.1002/art.30592.	Pacjenci nieotrzymujący uprzednio metotreksatu – niezgodność populacji
Emery 2011	Emery P, van der Heijde D, Ostergaard M, Conaghan PG,	Pacjenci nieotrzymujący

(GO-BEFORE)	Genovese MC, Keystone EC, Fleischmann R, Hsia EC, Xu W, Xu S, Rahman MU. Exploratory analyses of the association of MRI with clinical, laboratory and radiographic findings in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Dec;70(12):2126-30. Epub 2011 Sep 16.	uprzędnio metotreksatu – niezgodność populacji
Baker 2012 (GO-BEFORE)	Baker JF, Mehta NN, Baker DG, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM, Leonard MB. Vitamin D, metabolic dyslipidemia, and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. <i>Am J Med.</i> 2012 Oct;125(10):1036.e9-1036.e15. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.025. Epub 2012 Jul 14. PubMed PMID: 22800875.	Pacjenci nieotrzymujący uprzędnio metotreksatu – niezgodność populacji
TOCILIZUMAB		
Dougados 2012 (ACT-Ray)	Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Amital H, Navarro-Sarabia F, Hou A, Bernasconi C, Huizinga T. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Jan;72(1):43-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201282.	Niewłaściwy schemat badania: tocilizumab + MTX vs tocilizumab + placebo
Nishimoto 2009 (STREAM)	Nishimoto, N., N. Miyasaka, et al. (2009). Long-Term Safety and Efficacy of Tocilizumab, an Anti-IL-6 Receptor Monoclonal Antibody, in Monotherapy, in Patients with Rheumatoid Arthritis (the Stream Study): Evidence of Safety and Efficacy in a 5-Year Extension Study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 68(10): 1580-1584.	Brak informacji na temat odsetka pacjentów przyjmujących metotreksat przed badaniem
Smolen 2011 (OPTION i LITHE)	Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants. <i>Arthritis Rheum.</i> 2011 Jan;63(1):43-52. doi: 10.1002/art.27740. PubMed PMID: 21204103.	Subanaliza badań OPTION i LITHE
Weinblatt 2012 (ACT-STAR)	Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, Rigby W, Teng LL, Devenport J, Singh N, Lepley D, Genovese MC. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic DMARDs: 24-week results of an open-label, clinical practice study (ACT-STAR). <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2012 Sep 12. doi: 10.1002/acr.21847.	Niewłaściwy komparator: tocilizumab + MTX vs tocilizumab + placebo
Burmester 2011 (TAMARA)	Burmester G.R. Feist E. Kellner H. Braun J. Iking-Konert C. Rubbert-Roth A. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: The first phase IIIb real-life study (TAMARA). <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2011) 70:5 (755-759).	Nie RCT
Nishimoto 2007 (SAMURAI)	Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007 Sep;66(9):1162-7. Epub 2007 May 7.	Niewłaściwy komparator: tocilizumab vs LMPCh

Hashimoto 2009 (SAMURAI)	Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N. A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. <i>Mod Rheumatol.</i> 2009;19(3):273-82. doi: 10.1007/s10165-009-0170-4.	Niewłaściwy komparator: tocilizumab vs LMPCh
Hashimoto 2011 (SAMURAI)	Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. <i>Mod Rheumatol.</i> 2011 Feb;21(1):10-5. doi: 10.1007/s10165-010-0325-3.	Niewłaściwy komparator: tocilizumab vs LMPCh
Nishimoto 2009 (SATORI)	Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. <i>Mod Rheumatol.</i> 2009;19(1):12-9. doi: 10.1007/s10165-008-0125-1.	Niewłaściwy komparator: tocilizumab vs MTX
Nishimoto 2010 (SATORI)	Nishimoto N, Takagi N. Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24-week treatment with tocilizumab: subanalysis of the SATORI study. <i>Mod Rheumatol.</i> 2010 Dec;20(6):539-47. Epub 2010 Jul 10.	Niewłaściwy komparator: tocilizumab vs MTX
RYTUKSYMAB		
Greenwald 2011 (TAME)	Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, Sweetser MT, Gilder K, Linnik MD. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2011 Mar;63(3):622-32. doi: 10.1002/art.30194.	Dawkowanie niezgodne z zarejestrowanym
Vollenhoven 2012	van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, Tyson N, Collinson N, Lehane PB. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Nov 7.	Faza kontynuacji badania - niekontrolowana
Rubbert-Roch 2010 (MIRROR)	Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreño L, Armstrong G, Collinson N, Shaw TM; MIRROR Trial Investigators. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR).	Różne schematy leczenia

	Rheumatology (Oxford). 2010 Sep;49(9):1683-93. doi: 10.1093/rheumatology/keq116.	
Emery 2006 (DANCER)	Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 May;54(5):1390-400.	Rytuksymab stosowany w I linii leczenia biologicznego
Mease 2008 (DANCER)	Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, Kalsi J, Eames J, Leirisalo-Repo M. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. <i>J Rheumatol.</i> 2008 Jan;35(1):20-30.	Rytuksymab stosowany w I linii leczenia biologicznego
Tak 2011 (IMAGE)	Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, Hessey E, Chen A, Tyrrell H, Shaw TM; IMAGE Investigators. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Jan;70(1):39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703.	Rytuksymbab stosowany w I linii leczenia biologicznego
Tak 2012 (IMAGE)	Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, Healy E, Hessey E, Reynard M, Shaw T. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Mar;71(3):351-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200170.	Rytuksymab stosowany w I linii leczenia biologicznego
Rigby 2011 (IMAGE)	Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, Zazueta-Montiel B, Fleischmann R, Wassenberg S, Ogale S, Armstrong G, Jahreis A, Burke L, Mela C, Chen A. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2011 May;63(5):711-20. doi: 10.1002/acr.20419.	Rytuksymab stosowany w I linii leczenia biologicznego
Emery 2010 (SERENE)	Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, Latinis K, Abud-Mendoza C, Szczepanski LJ, Roschmann RA, Chen A, Armstrong GK, Douglass W, Tyrrell H. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010 Sep;69(9):1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933. Epub 2010 May 20. Erratum in: <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Aug;70(8):1519.	Rytuksymab stosowany w I linii leczenia biologicznego
Mease 2010 (SUNRISE)	Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M, Agarwal S, Yin M, Kelman A. Efficacy and	Interwencja stosowana w obu ramionach

	safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. <i>J Rheumatol.</i> 2010 May;37(5):917-27. doi: 10.3899/jrheum.090442.	
Edwards 2004	Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med.</i> 2004 Jun 17;350(25):2572-81.	Rytuksymab stosowany w I linii leczenia biologicznego
Strand 2006	Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, Lehane PB, Agarwal S. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2006 Dec;45(12):1505-13. Epub 2006 Oct 24.	Rytuksymab stosowany w I linii leczenia biologicznego
Thurlings 2010a	Thurlings RM, Teng O, Vos K, Gerlag DM, Aarden L, Stapel SO, van Laar JM, Tak PP, Wolbink GJ. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010 Feb;69(2):409-12. doi: 10.1136/ard.2009.109041. Epub 2009 Jul 12. PubMed PMID: 19596693.	Nie RCT
Thurlings 2008	Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM, Tak PP. Disease activity-guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis: the effects of re-treatment in initial nonresponders versus initial responders. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Dec;58(12):3657-64. doi: 10.1002/art.24035. PubMed PMID: 19035505.	Nie RCT
Thurlings 2010b	Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, van Roon JA, Vos K, van Westing DM, van Baarsen LG, Bos C, Kirou KA, Gerlag DM, Crow MK, Bijlsma JW, Verweij CL, Tak PP. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. <i>Arthritis Rheum.</i> 2010 Dec;62(12):3607-14. doi: 10.1002/art.27702. PubMed PMID: 20722020.	Nie RCT
CERTOLIZUMAB		
Choy 2002	Choy EH, Hazleman B, Smith M, Moss K, Lisi L, Scott DG, Patel J, Sopwith M, Isenberg DA. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2002 Oct;41(10):1133-7.	Dawkowanie niezgodne z zarejestrowanym
Fleischmann 2009 (FAST4WARD)	Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, Goel N, Brezinschek HP, Innes A, Strand V. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Jun;68(6):805-11. doi: 10.1136/ard.2008.099291.	Dawkowanie niezgodne z zarejestrowanym
Choy 2012	Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, Davies O, Stahl HD, Alten R. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective	Dawkowanie niezgodne z zarejestrowanym

	in patients with RA who are partial responders to MTX. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2012 Jul;51(7):1226-34. doi: 10.1093/rheumatology/ker519.	
Przeglądy systematyczne		
Ostor 2008	Ostör AJ. Abatacept: a T-cell co-stimulation modulator for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Clin Rheumatol</i> . 2008 Nov;27(11):1343-53. doi: 10.1007/s10067-008-0964-3. Epub 2008 Aug 1. Erratum in: <i>Clin Rheumatol</i> . 2008 Nov;27(11):1477. PubMed PMID: 18670735.	Opracowanie wtórne niespełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa.
Schiff 2010	Schiff M, Bessette L. Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis. <i>Clin Rheumatol</i> . 2010 Jun;29(6):583-91. doi: 10.1007/s10067-009-1363-0. Epub 2010 Jan 23. Review. PubMed PMID: 20099018.	Opracowanie wtórne niespełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa.
Schiff 2011	Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2011 Mar;50(3):437-49. doi: 10.1093/rheumatology/keq287. Epub 2010 Sep 28. Review. PubMed PMID: 20876701; PubMed Central PMCID: PMC3042254.	Opracowanie wtórne niespełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
ABATACEPT		
Billiau 2010	Billiau AD, Loop M, Le PQ, Berthet F, Philippet P, Kasran A, Wouters CH. Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2010 Aug;49(8):1550-8. doi: 10.1093/rheumatology/keq123. Epub 2010 May 5. PubMed PMID: 20444859.	Brak randomizacji
Horneff 2009	Horneff G, Ebert A, Fitter S, Minden K, Foeldvari I, Kümmerle-Deschner J, Thon A, Girschick HJ, Weller F, Huppertz HI. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2009 Aug;48(8):916-9. doi: 10.1093/rheumatology/kep122. Epub 2009 May 29. PubMed PMID: 19483091.	Brak randomizacji
Ringold 2009	Ringold S, Chon Y, Singer NG. Associations between the American College of Rheumatology pediatric response measures and the continuous measures of disease activity used in adult rheumatoid arthritis: a secondary analysis of clinical trial data from children with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2009 Dec;60(12):3776-83. doi: 10.1002/art.24983. PubMed PMID: 19950286.	Retrospektywna analiza wyników z 2 badań
Bracaglia 2012	Bracaglia C, Buonomo P.S, Tozzi A.E, Pardeo M, Nicolai R, Campana A, Insalaco A, Cortis E, De Benedetti F. Safety and efficacy of etanercept in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis under 4 years of age. <i>Journal of Rheumatology</i> (2012) 39:6 (1287-1290).	Nie RCT
Otten 2011	Otten M.H, Prince F.H.M, Armbrust W, Ten Cate R, Hoppenreijds	Nie RCT

	E.P.A.H. Twilt M. Koopman-Keemink Y. Gorter S.L. Dolman K.M. Swart J.F. Van Den Berg J.M. Wulffraat N.M. Van Rossum M.A.J. Van Suijlekom-Smit L.W.A. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis JAMA - Journal of the American Medical Association (2011) 306:21 (2340-2347).	
Kotaniemi 2011	Kotaniemi K. Saila H. Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Clinical Ophthalmology (2011) 5:1 (1425-1429).	Nie RCT
ADALIMUMAB		
Lovell 2008	Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2008 Aug 21;359(8):810-20. doi: 10.1056/NEJMoa0706290. PubMed PMID: 18716298.	Adalimumab stosowany w I linii leczenia biologicznego
ETANERCEPT		
Wallace 2012	Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeft AS, Szer IS, Ringold S, Brunner HI, Schanberg LE, Sundel RP, Milojevic D, Punaro MG, Chira P, Gottlieb BS, Higgins GC, Ilowite NT, Kimura Y, Hamilton S, Johnson A, Huang B, Lovell DJ; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2012 Jun;64(6):2012-21. doi: 10.1002/art.34343. Epub 2011 Dec 19. PubMed PMID: 22183975; PubMed Central PMCID: PMC3319524.	Etanercept stosowany w I linii leczenia biologicznego
Smith 2005	Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, Robinson M, Kim J, Barron KS. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2005 Feb 15;53(1):18-23. PubMed PMID: 15696578.	Etanercept stosowany w I linii leczenia biologicznego, populacja z zapaleniem błony naczyniowej oka
Lovell 2000	Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Lange M, Finck BK, Burge DJ; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis Rheum. 2003 Jan;48(1):218-26. PubMed PMID: 12528122.	Etanercept stosowany w I linii leczenia biologicznego
Lovell 2000	Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008 May;58(5):1496-504. doi: 10.1002/art.23427. PubMed PMID: 18438876.	Etanercept stosowany w I linii leczenia biologicznego
Lovell 2000	Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med. 2000 Mar 16;342(11):763-9. PubMed PMID: 10717011.	Etanercept stosowany w I linii leczenia biologicznego

Przeglądy systematyczne		
Beresford 2009	Beresford MW, Baidam EM. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis--2: the era of biologicals. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2009 Oct;94(5):151-6. doi: 10.1136/adc.2009.170860. Review.	Opracowanie wtórne niespełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa.
Prince 2010	Prince FHM, Dorai Raj AK, OttenMH, Cheung PPM, Tymms KE, van Suijlekom-Smit LWA, van derWouden JC. TNFalpha inhibitors for juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 7. Art. No.: CD008598. DOI: 10.1002/14651858.CD008598.	W opracowaniu wtórnym nie przedstawiono wyników dotyczących abataceptu
Gartlehner 2008	Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. Clin Rheumatol. 2008 Jan;27(1):67-76. Epub 2007 Jun 15. Review. PubMed PMID: 17570009.	W opracowaniu wtórnym nie przedstawiono wyników dotyczących abataceptu

Aneks 4. Opis metodyki i ocena jakości badań

RZS

Abatacept

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

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

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

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

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

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

[Redacted]

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

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

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

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

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

[Redacted]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]		
<ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 			<ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 		
[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]					

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

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

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

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

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

[Redacted Title]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]		
<ul style="list-style-type: none"> ■ [Redacted] ■ [Redacted] ■ [Redacted] ■ [Redacted] ■ [Redacted] 			<ul style="list-style-type: none"> ■ [Redacted] ■ [Redacted] ■ [Redacted] ■ [Redacted] ■ [Redacted] 		
[Redacted]					
[Redacted]					

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

[REDACTED]

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

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

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

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

RZS

Abatacept

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

† n=431
 * średnia (zakres).

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

MIZS

Abatacept

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

* N=189
† N=61
‡ N=140
§ N=48
** N=46

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

RZS

Abatacept

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

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

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

MIZS

Abatacept

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

Aneks 7. Podsumowanie metodyki

RZS

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

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
--	------------	------------	------------	--	--	--

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

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

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

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

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

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

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

MIZS

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

Aneks 8. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

RZS

Tytuł badania	Identyfikator badania	Cel badania	Data rozpoczęcia – data zakończenia badania	Status	Interwencja	Komparator
A Phase IIIb Study of BMS-188667 in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate	NCT00420199	Określenie wczesnego efektu abataceptu (po 4 miesiącach) na proces zapalny i zniszczenia strukturalne u pacjentów z aktywnym RZS i nieadekwatną odpowiedzią na MTX	Maj 2007 – maj 2010	Zakończone	Abatacept + MTX	Placebo + MTX
A Phase III Study of Abatacept in Patients With Rheumatoid Arthritis, With an Inadequate Response to Methotrexate	NCT00409838	Wykazanie efektywności klinicznej abataceptu w porównaniu z placebo (obie grupy w połączeniu z MTX) po 6 miesiącach u Koreańskich pacjentów z aktywnym RZS i nieadekwatną odpowiedzią na MTX	Kwiecień 2007 – grudzień 2011	Zakończone	Abatacept + MTX	Placebo + MTX
Phase IIIB Subcutaneous Missed Dose Study	NCT00533897	Określenie, czy podskórny abatacept podawany pacjentom z RZS wiąże się ze zwiększoną immunogenicznością lub zwiększoną liczbą zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa po wycofaniu lub ponownym wprowadzeniu leku	Listopad 2007 – styczeń 2012	Zakończone. Badanie ALLOW włączone do przeglądu.	Abatacept	Placebo
A Phase III Study of Abatacept (BMS-188667) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to	NCT00048568	Krótkoterminowe: określenie, czy abatacept + MTX jest lepszy niż sam MTX u pacjentów z aktywnym RZS nieodpowiadających na MTX.	Grudzień 2002 – październik 2009	Zakończone	Abatacept + MTX	Placebo + MTX

Tytuł badania	Identyfikator badania	Cel badania	Data rozpoczęcia – data zakończenia badania	Status	Interwencja	Komparator
Methotrexate		Długoterminowe: szansa dla pacjentów, którzy ukończyli badanie zaślepienie, aby otrzymywać abatacept w sposób otwarty				
Phase III Study of BMS-188667 (CTLA4Ig) in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Are Currently Failing Anti-TNF Therapy or Who Have Failed Anti-TNF Therapy in the Past	NCT00048581	Określenie, czy abatacept w połączeniu z LMPCh złagodzi objawy RZS u pacjentów aktualnie otrzymujących anty TNF przez co najmniej 3 miesiące i nieuzyskujących odpowiedzi; badanie ma również długoterminową fazę przedłużoną	Grudzień 2002 – wrzesień 2009	Zakończone	Abatacept	Placebo
A Study of Abatacept in Japanese Patients With Active Rheumatoid Arthritis While Receiving Methotrexate	NCT00345748	Wykazanie, że abatacept w połączeniu z MTX wykaże skuteczność u japońskich pacjentów z RZS podobną do tej wykazanej we wcześniejszych międzynarodowych badaniach	Czerwiec 2006 – listopad 2007	Zakończone	Abatacept	Placebo
A Phase III Study of BMS-188667 in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis	NCT00048932	Ustalenie, czy abatacept jest bezpieczny, gdy jest stosowany jednocześnie z innymi zaaprobowanymi w RZS lekami	Grudzień 2002 – październik 2009	Zakończone	Abatacept	Placebo
Abatacept and Infliximab in Combination With Methotrexate in Subjects With Rheumatoid Arthritis	NCT00095147	Ustalenie, czy abatacept lub infliksymab w połączeniu z MTX wykazują większą redukcję aktywności choroby niż placebo	Luty 2005 – lipiec 2009	Zakończone	Abatacept + MTX	Infliksymab + MTX Placebo + MTX
Abatacept Versus Adalimumab Head-to-Head	NCT00929864	Wykazanie, że podskórny abatacept jest niegorszy niż podskórny adalimumab u pacjentów z RZS bez	Październik 2009 – listopad 2012	Trwające, ale nie rekrutuje uczestników	Abatacept	Adalimumab

Tytuł badania	Identyfikator badania	Cel badania	Data rozpoczęcia – data zakończenia badania	Status	Interwencja	Komparator
		historii leków biologicznych				
Abatacept With Methotrexate-Phase IIB	NCT00162266	Ocena bezpieczeństwa i tolerancji abataceptu w połączeniu z MTX	Październik 2000 – Wrzesień 2009	Zakończone	Abatacept	Placebo
Remission and Joint Damage Progression in Early Rheumatoid Arthritis	NCT00122382	Ocena remisji i zniszczenia stawów u pacjentów leczonych abataceptem + MTX vs placebo + MTX	Lipiec 2005 – luty 2009	Zakończone	Abatacept + MTX	Placebo + MTX
Active Conventional Therapy Compared to Three Different Biologic Treatments in Early Rheumatoid Arthritis With Subsequent Dose Reduction	NCT01491815	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tradycyjnego postępowania w RZS z trzema lekami biologicznymi	Grudzień 2012 – grudzień 2017	Rekrutuje uczestników	Abatacept + MTX + steroidy	Konwencjonalna terapia + Certolizumab + MTX + steroid + Tocilizumab + MTX + steroidy

Wyniki uzyskano przeszukując bazę przy użyciu zapytania „abatacept” AND „rheumatoid arthritis”. Poszukiwano jedynie badań kontrolowanych.

MIZS

Tytuł badania	Identyfikator badania	Cel badania	Data rozpoczęcia – data zakończenia badania	Status	Interwencja	Komparator
A Phase III, Multi-Center, Multi-National, Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMS-188667 in Children and Adolescents With Active Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA)	NCT00095173	Skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu w terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów	Luty 2004 – listopad 2011	Badanie zakończone. Badanie Ruperto 2008 włączone do przeglądu	Abatacept	placebo

Wyniki uzyskano przeszukując bazę przy użyciu zapytania „abatacept” AND „juvenile arthritis”. Poszukiwano jedynie badań kontrolowanych.

Aneks 9. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych.

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych zidentyfikowano dokument dotyczący bezpieczeństwa monitorowania glikemii.⁷⁰ Producent informuje w nim, że istnieją substancje mogące zakłócić monitorowanie glikemii. Jednym z leków mogących zakłócić pomiar poziomu glukozy jest abatacept. Efektem może być uzyskiwanie wyników wskazujących na podwyższone stężenie glukozy we krwi.

FDA/MedWatch

Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration) opublikował w sierpniu 2009 roku doniesienia na temat substancji mogących zakłócić monitorowanie glikemii.⁷¹ FDA zwrócił uwagę na kilka substancji, w tym abatacept, mogące zakłócić pomiary glukozy z użyciem pasków testowych wykorzystujących enzym GDH-PQQ. Efektem może być uzyskiwanie wyników wskazujących na podwyższone stężenie glukozy we krwi.

EMA

Na stronie europejskiej agencji do spraw leków (European Medicines Agency, EMA) znajdują się następujące doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Orenzia.

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, z zastosowaniem abataceptu, działania niepożądane zgłaszano u 51,8% pacjentów leczonych abataceptem oraz 46,4% pacjentów, u których stosowano placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$), wśród pacjentów leczonych abataceptem, były bóle głowy, nudności i zakażenia górnych dróg oddechowych. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 3,3% dla chorych leczonych abataceptem oraz 2,0% dla pacjentów stosujących placebo.

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, zakażenia o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem zgłaszano u 23,1% pacjentów leczonych abataceptem, oraz 20,7% pacjentów, u których stosowano placebo.

U 1,8% pacjentów leczonych abataceptem i u 1,1% pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono ciężkie zakażenia o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem. Do

ciężkich zakażeń, zgłoszonych u co najmniej jednego pacjenta leczonego abataceptem (0,05% pacjentów) należały: zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, zakażenia miejscowe, zakażenia dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie uchyłka, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, ropień, bakteryjne zapalenie stawów, bakteremia, odoskrzelowe zapalenie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna, zakaźne zapalenie kaletki, gronkowcowe zapalenie tkanki łącznej, ropniak, zakażenia żołądka i jelit, wirusowe zapalenie wątroby typu E, zakażone owrzodzenie skóry, ropień okołouchyłkowy, bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus influenzae*, grypowe zapalenie płuc, zapalenie zatok, posocznica paciorkowcowa, gruźlica. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i otwartych z udziałem 4 149 pacjentów leczonych abataceptem w okresie 11 584 pacjentolat, częstość występowania poważnych infekcji wynosiła 2,87 na okres 100 pacjentolat, a roczny wskaźnik zapadalności pozostawał na stałym poziomie.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, nowotwory złośliwe zgłaszano u 29 spośród 2 111 pacjentów leczonych abataceptem, pozostających w obserwacji przez okres 1 829 pacjentolat, oraz u 12 spośród 1099 chorych, u których stosowano placebo, pozostających w obserwacji przez okres 849 pacjentolat. W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą lub otwartych, u 4 149 pacjentów leczonych abataceptem w okresie 11 932 pacjentolat (spośród których ponad 1 000 było leczonych abataceptem przez ponad 5 lat) częstość występowania nowotworów złośliwych wynosiła 1,42 na 100 pacjentolat, a w ujęciu rocznym wskaźnik zapadalności pozostawał na stałym poziomie. Częstość występowania na 100 pacjentolat była następująca: 0,73 dla nieczerniakowego raka skóry, 0,59 dla guzów litych i 0,13 dla nowotworów układu krwiotwórczego. Najczęściej zgłaszanym rakiem narządów był rak płuc (0,15 na 100 pacjentolat), a najczęściej występującym nowotworem układu krwiotwórczego był chłoniak (0,07 na 100 pacjentolat). Częstość występowania nie wzrosła dla ogólnej liczby nowotworów dla głównych typów nowotworów (nieczerniakowy rak skóry, guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego) lub dla poszczególnych typów guza w trakcie badań z podwójnie ślepą próbą oraz badań prowadzonych metodą otwartą w porównaniu do doświadczenia z badań z podwójnie ślepą próbą. Częstość występowania obserwowanych nowotworów złośliwych była zgodna ze spodziewaną w populacji chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, dobranej pod względem wieku i płci.

Reakcje związane z infuzją

Ostre odczyny związane z infuzją (działania niepożądane występujące w ciągu 1 godziny po rozpoczęciu infuzji) były częstsze u pacjentów leczonych abataceptem, niż u pacjentów w grupie placebo (9,4% dla abataceptu; 7,2% dla placebo). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami w przypadku podawania abataceptu (1-2%) były zawroty głowy, bóle głowy oraz nadciśnienie tętnicze.

Działania niepożądane u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Działania niepożądane stwierdzano częściej u pacjentów z POChP leczonych abataceptem, niż u tych, u których stosowano placebo (odpowiednio 51,4% vs. 47,1%). Zaburzenia oddechowe występowały częściej u pacjentów leczonych abataceptem niż u przyjmujących placebo (odpowiednio 10,8% vs. 5,9%); obejmowały one zaostrzenie POChP oraz duszność. U pacjentów z POChP ciężkie działanie niepożądane stwierdzono u większego odsetka pacjentów leczonych abataceptem, niż otrzymujących placebo (5,4% vs. 0%), obejmowały one zaostrzenie przebiegu POChP (1 z 37 pacjentów [2,7%]) oraz zapalenie oskrzeli (1 z 37 pacjentów [2,7%]).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Działania niepożądane występujące w ciągu 4 miesięcy okresu doprowadzającego do badania głównego prowadzonego metodą próby otwartej były podobne jeśli chodzi o typ i częstość występowania do tych, które zaobserwowano u osób dorosłych, z następującymi wyjątkami: często występowały zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz katar), zapalenie ucha (środkowego i zewnętrznego), krwimocz, gorączka.

Lareb

Do czerwca 2012 roku w bazie Lareb odnotowano 16 doniesień dotyczących bezpieczeństwa abataceptu, w tym pięć dotyczących poważnych zdarzeń. W raporcie z 2012 roku zaznaczono, że stosowanie abataceptu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej.⁷²

MHRA

Nie odnaleziono doniesień dotyczących bezpieczeństwa abataceptu.

DrugLib

Na stronach DrugLib zidentyfikowano 821 raportów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących abatacept.⁷³ 428 zgłoszeń dotyczyło pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi. Zgłoszono 51 zgonów, 174 przypadków hospitalizacji.

Gezondheidsraad

Nie odnaleziono doniesień dotyczących bezpieczeństwa abataceptu.

Aneks 10. Ocena w skali Jadad

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17 (1):1-12.*

RZS

	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
ABATACEPT						
██████	1	0	1	0	1	3
██████	1	0	1	1	1	4
████	1	1	1	1	1	5
██████	1	0	0	0	1	2
██████	1	1	1	0	1	4
██████	1	0	1	0	1	3
██████	1	1	1	1	1	5

	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
██████████	1	1	1	0	1	4
██████████	1	0	1	0	1	3
██████████						
██████████	1	0	1	0	1	3
██████████	1	1	0	0	1	3
██████████	1	0	1	0	0	2
██████████	1	0	1	0	0	2
██████████	1	0	1	0	1	3
██████████	1	0	1	0	1	3
██████████	1	0	1	0	1	3
██████████	1	0	1	0	1	3
██████████	1	1	1	1	1	5
██████████						
██████████	1	0	1	0	1	3
██████████	1	0	1	0	1	3
██████████	1	1	1	0	1	4
██████████						
██████████	1	0	0	0	0	1
██████████	1	0	0	0	1	2
██████████	1	0	0	0	1	2
██████████	1	0	1	0	1	3
██████████	1	0	1	1	1	4
██████████	1	0	1	1	1	4
██████████	1	0	1	0	1	3
██████████						
██████████	1	1	1	1	1	5
██████████	1	0	1	0	1	3
██████████	1	1	1	1	1	5
██████████	1	0	1	1	1	4

Abatacept (Orencia®) w terapii RZS i MIZS - analiza efektywności klinicznej

	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
	1	0	1	0	1	3
	1	1	1	1	1	5
	1	1	1	1	1	5
	1	0	1	0	1	3
	1	0	1	0	0	2
	1	1	1	1	1	5
	1	1	1	0	0	3
	1	1	1	1	1	5
	1	0	1	1	1	4
	1	0	1	0	1	3
	1	0	1	1	1	4

Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.*

MIZS

	Rand mizacj a	Zaślepienie randomizacj i	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
ABATACEPT						
	1	1	1	1	1	5

Aneks 11. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności abataceptu (GRADE)

RZS

Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████ w skojarzeniu z metotreksatem - 12 tydzień - 1 linia leczenia biologicznego

Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem						██████ w skojarzeniu z metotreksatem					
Wzrost	Waga	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała	Wzrost	Waga	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

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

[Redacted]

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

Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs ██████████ w skojarzeniu z metotreksatem

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

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

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

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

[Redacted]												
[Redacted]												

Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem vs [Redacted] w skojarzeniu z metotreksatem - 2 linia leczenia biologicznego

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

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

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

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

Aneks 12. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.1.3. Epidemiologia 1.2.1.3 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.1.3 Komparatory 1.2.3. Komparatory	1.3.3 – opisy poszczególnych komparatorów 1.3.1 – zaznaczenie, które komparatory są finansowane w ramach programu lekowego
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodykę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	a) charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
d) metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria		

		włączenia do opracowania	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	5 Analiza wyników opracowań wtórnych	W rozdziale 5 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:			
6	a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, 3, 4	Tak
	b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4	Tak
Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:			
7	a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,	2 Cel pracy 6 Analiza wyników badań pierwotnych - RZS 7 Analiza wyników badań pierwotnych - MIZS	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory i [redacted] (RZS)
	b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	
	d) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	Rysunek 1 przedstawia diagram QUORUM przedstawiający liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
	e) charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	i. opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i	Aneks 7	Opis hipotezy – superiority/non-inferiority

	technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	ii. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	iii. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 4	Metoda badania, ocena w skali Jadad
	iv. charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	v. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 4	Interwencje
	vi. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 4	Punkty końcowe
	vii. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	viii. wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 7	Udział sponsora badania
	f) zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	6 Analiza wyników badań pierwotnych - RZS 7 analiza wyników badań pierwotnych - MIZS	
	g) informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 9	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak

	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak
--	---	---------------	-----

Aneks 13. Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	
niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	

Jakość badań			
wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)

Ograniczenia metodyki badań			
	Brak ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	Brak	Istotna niespójność	Bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości	0	-1	-2

badań			
Bezpośredniość			
	Brak różnic	Istotne różnice	Bardzo istotne różnice
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	Nie zaobserwowano	Istotny	Bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników	Brak	Duży	Bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócania wyników	Brak	Zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	Zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	Brak		Występuje
modyfikacja oceny jakości badań	0		+1

Aneks 14. Opracowania wtórne zidentyfikowane przez AOTM

Pierreisnard 2013⁷⁴

Celem opracowania Pierreisnard 2013 była ocena skuteczności leków biologicznych stosowanych w terapii chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zarówno tych, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem, jak i tych, u których leczenie metotreksatem było nieskuteczne.

Dane na temat skuteczności identyfikowano w oparciu o systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął prace publikowane w bazie Medline do maja 2010 r. oraz abstrakty prezentowane podczas konferencji organizowanych przez ACR i EULAR. W czasie przeszukiwania stosowano następujące terminy i słowa kluczowe: "reumatoidalne zapalenie stawów i metotreksat i (adalimumab albo humira albo etanercept albo enbrel albo infliksimab albo remicade albo certolizumab albo cimzia albo golimumab albo simponi albo abatacept albo orencia albo tocilizumab albo roactemra albo rytuksymab albo mabthera)". Autorzy opracowania ograniczyli się do prac publikowanych w języku angielskim.

Do przeglądu włączano randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, które objęły populację dorosłych chorych z RZS zdiagnozowanym wg kryteriów ACR z 1987 r., przeprowadzone w horyzoncie czasowym nie krótszym niż 52 tygodnie.

Analizę skuteczności przeprowadzono osobno w dwóch populacjach chorych, tj. tych którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem oraz tych, u których leczenie metotreksatem nie było skuteczne. Autorzy opracowania przeprowadzili krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

Ostatecznie do opracowania włączono 21 RCT:

- badania, które objęły populację dorosłych chorych z RZS nie leczonych wcześniej metotreksatem: TEMPO, COMET, PREMIER, ASPIRE, GO-BEFORE, AGREE, IMAGE
- badania, które objęły populację dorosłych chorych z RZS, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie metotreksatem: Weinblatt 1999, Kremer 2005, ARMADA, ATTEST, ATTRACT, RAPID1, RAPID2, GO-FORWARD, OPTION, CHARISMA, LITHE, TOWARD, DANCER, AIM.

Analiza wyników badań pierwotnych wykazała:

- istotnie statystycznie wyższą skuteczność wszystkich leków biologicznych analizowanych łącznie (infliksimabu, adalimumabu, etanerceptu, rituksimabu, abataceptu i golimumabu) stosowanych w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z metotreksatem w monoterapii, w odniesieniu do odpowiedzi ACR50 w 52 tygodniu obserwacji zarówno w populacji chorych nie leczonych wcześniej metotreksatem (w przypadku golimumabu czas obserwacji wyniósł 24

tygodnie), OR=2,11 (95%CI: 1,85; 2,41; p<0,001), jak i w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie metotreksatem, OR: 4,82 (95%CI: 3,83; 6,08; p<0,001; I²=59%); jednocześnie w populacji chorych nie leczonych wcześniej metotreksatem, każdy z leków biologicznych (stosowany w skojarzeniu z metotreksatem) analizowany osobno był istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu z metotreksatem (stosowanym w monoterapii), wyjątek stanowił golimumab, OR: 1,50 (95%CI: 0,99; 2,25);

- wartości NNT w populacji chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem, w odniesieniu do odpowiedzi wg kryteriów ACR50: 5 (95%CI: 4; 6) w przypadku chorych leczonych etanerceptem, 7 (95%CI: 5; 13) – adalimumabem, 7 (95%CI: 5; 12) – infliksimabem, 7 (95%CI: 5; 15) – abataceptem, 5 (95%CI: 4; 7) – rytuksymabem; wartości te były porównywalne pomiędzy poszczególnymi grupami (brak różnic istotnych statystycznie);
- wartości NNT w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą terapię metotreksatem, w odniesieniu do odpowiedzi wg kryteriów ACR50: 3 (95%CI: 2; 5) w grupie otrzymujących etanercept, 3 (95%CI: 3; 4) – adalimumab, 4 (95%CI: 3; 4) – certolizumab, 4 (95%CI: 4; 4) – tocilizumab, 5 (95%CI: 4; 6) – infliksimab, 5 (95%CI: 4; 8) – rytuksymab, 4 (95%CI: 4; 6) – abatacept;
- istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo ustabilizowania wartości mTSS w 1-roczej obserwacji: w grupie leczonych lekami biologicznymi w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą otrzymujących metotreksat w monoterapii w populacji chorych nie leczonych wcześniej metotreksatem, OR: 2,19 (95%CI: 1,55; 3,08; p<0,001; I²>50%), oraz w grupie otrzymujących tocilizumab w porównaniu z metotreksatem w monoterapii w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie metotreksatem, OR: 2,87 (95%CI: 2,13; 3,87; p<0,001);
- istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych bez zmian radiograficznych w grupie otrzymujących leki biologiczne w porównaniu z grupą otrzymujących metotreksat w monoterapii, w populacji chorych wcześniej nie leczonych metotreksatem, OR: 2,92 (95%CI: 2,27; 3,77; p<0,001); jednocześnie osobna analiza wyników badań oceniających abatacept albo rytuksymab wykazała, że każdy z tych leków istotnie statystycznie częściej prowadził do zahamowania progresji zmian radiograficznych w porównaniu z metotreksatem stosowanym w monoterapii, OR: 1,47 (95%CI: 1,13; 1,91; p<0,004);
- istotnie statystycznie wyższą skuteczność leków biologicznych w porównaniu z metotreksatem w monoterapii w odniesieniu do odpowiedzi wg ACR20, zarówno w populacji chorych wcześniej nie leczonych metotreksatem, OR: 1,84 (95%CI: 1,58; 2,14; p<0,001), jak i w grupie chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie metotreksatem, OR: 4,50 (95%CI: 3,62; 5,60; p<0,001; I²>50%);

- istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo remisji wg DAS28 w grupie leczonych lekami biologicznymi w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczonych metotreksatem w monoterapii, zarówno w populacji chorych wcześniej nie leczonych metotreksatem, OR: 2,57 (95%CI: 2,20; 3,01; p<0,001), jak i w grupie chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie metotreksatem, OR: 9,95 (95%CI: 6,24; 15,87; p<0,001).

Autorzy opracowania przeprowadzili krytyczną ocenę zidentyfikowanych dowodów.

Ungar 2013⁷⁵

Celem opracowania Ungar 2013 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w terapii chorych z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym RZS.

Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych identyfikowano w oparciu o systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach Medline, Embase, Cochrane, INAHTA, CRD HTA, NHS EED, DARE od roku 2000 do grudnia 2011 r. W trakcie przeszukiwania stosowano następujące słowa kluczowe: etanercept, infliksimab, anakinra, adalimumab, abatacept, tocilizumab, rytuksymab, czynnik martwicy nowotworów-alfa, receptor białka fuzyjnego czynnika martwicy nowotworów, tnf alfa, antagonistą białka receptora interleukiny 1, interleukina-1beta, interleukina-1, interleukina-6, Enbrel™, Remicade™, Humira™, Kineret™, Rituxan™, zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Dodatkowo przeszukiwano piśmiennictwo wśród zidentyfikowanych istotnych opracowań, a także prace publikowane w formie papierowej agencji państwowych indeksowanych na stronach internetowych CADTH, FDA i EMA. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, badań porównawczych przeprowadzonych bez randomizacji, badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, opracowań danych zgromadzonych w rejestrach oraz opracowań wtórnych, opublikowanych w języku angielskim, francuskim, portugalskim, niemieckim, słowackim, hiszpańskim i włoskim. Selekcji badań dokonywało niezależnie dwóch autorów.

Do opracowania włączono 37 badań spełniających predefiniowane kryteria, w tym jedno RCT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu – Ruperto 2008. Badanie Ruperto 2008 było dobrej jakości (4 punkty w skali JADAD). Okres obserwacji badania Ruperto 2008 wynosił 21 miesięcy i był podzielony na 3 fazy. Ocena skuteczności wg kryteriów ACR Ped 30 w pierwszej fazie badania wykazała, że odpowiedź na leczenie osiągnęło 123 (65%) leczonych abataceptem (z czego 82% nie było wcześniej leczonych lekami z grupy anty-TNF- α). Ocena skuteczności wg kryteriów ACR Ped 70 w drugiej, randomizowanej fazie badania wykazała, że odpowiedź na leczenie uzyskało 32 otrzymujących abatacept (53%) od 12 miesięcy i 19 (31%) otrzymujących placebo. W fazie trzeciej, 38 (63%) chorych otrzymujących abatacept od

początku badania, uzyskało odpowiedź wg ACR Ped 70 oraz 22 (37%) chorych otrzymujących abatacept od początku badania uzyskało całkowitą remisję (21-miesięczna obserwacja). Wśród chorych, którzy rozpoczęli terapię abataceptem w trzeciej fazie badania, 56% osiągnęło odpowiedź wg ACR Ped 70. Wśród chorych, którzy początkowo nie odpowiedzieli na leczenie, 28% uzyskało odpowiedź wg ACR Ped 70 w trzeciej fazie badania.

Autorzy opracowania przeprowadzili krytyczną ocenę zidentyfikowanych dowodów.

Aneks 15. Opracowanie pierwotne zidentyfikowane przez AOTM

Dane z badania pierwotnego AIM, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego

Badanie AIM było randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym. Chorych spełniających kryteria włączenia randomizowano do grupy otrzymujących abatacept w dawce ~10 mg/kg mc. w skojarzeniu z metotreksatem albo placebo i metotreksat. Chorzy, którzy ukończyli 1-roczną obserwację mogli wziąć udział w fazie rozszerzonej badania, przeprowadzonej bez zaślepienia próby, podczas której wszyscy otrzymywali abatacept w dawce ~10 mg/kg mc. w skojarzeniu z metotreksatem.

Do badania włączono 652 chorych, w tym 433 randomizowanych do grupy otrzymujących abatacept + MTX i 219 randomizowanych do grupy otrzymujących placebo + MTX. Do drugiej, przedłużonej fazy badania włączono 378 pacjentów z grupy otrzymujących abatacept i 161 pacjentów z grupy otrzymujących placebo w trakcie 1-roczonej obserwacji przeprowadzonej w warunkach podwójnego zaślepienia próby. 5-letni okres przedłużonej fazy badania przeprowadzonej bez zaślepienia próby ukończyło 390 (72,4%) chorych. Średni wiek chorych włączonych do otwartej części badania wynosił 50,8 lat, średni czas trwania RZS wynosił 8,5 roku, średnia liczba osłabionych stawów wynosiła 31,6 a średnia liczba opuchniętych stawów wynosiła 21,9; średnie oceny dotyczące jakości snu, męczliwości oraz liczby dni, podczas których pacjent miał problemy z aktywnością były porównywalne pomiędzy grupą otrzymujących abatacept a grupą otrzymujących placebo (porównaj tabela poniżej). Początkowa poprawa w ocenie jakości życia (HRQoL), uzyskana po 1. roku obserwacji w warunkach podwójnego zaślepienia próby była wyższa w grupie otrzymujących abatacept w porównaniu z grupą otrzymujących placebo. W 4-5-letniej obserwacji, w grupie chorych otrzymujących abatacept od początku badania zaobserwowano utrzymywanie się istotnej klinicznie poprawy we wszystkich domenach HRQoL (zawsze powyżej zmian

W trakcie przedłużonej do 5 lat fazy badania oceniano jakość życia – wyniki obserwacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 357. Wyniki oceny jakości życia wykonanej podczas 5-letniej przedłużonej fazy badania AIM – średnie zmiany w poszczególnych domenach i punktach czasowych obserwacji.

Rok obserwacji	BL ^a	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
Ocena jakości snu wg SPI^b (0-100): MCI^c – 6 jednostek											
Abatacept	42,2 ^a	-10,9	-10,8	-11,4	-10,9	-12,2	-11,9	-12,2	-11,7	-11,2	-10,6
Placebo	43,6 ^a	-9,3	-8,0	-10,9	-11,3	-12,0	-11,3	-10,1	-10,4	-11,6	-9,1
Męczliwość, VAS (0-100): MCI^c – 10 jednostek											
Abatacept	63,5 ^a	-26,9	-28,0	-29,4	-31,2	-29,7	-32,8	-30,3	-32,2	-30,9	-30,3
Placebo	65,3 ^a	-23,6	-22,6	-31,1	-30,0	-30,6	-31,3	-31,2	-32,6	-32,3	-32,0
Ograniczenie aktywności, liczba dni (0-30)^d: MCI^c – 4 dni											
Abatacept	13,7 ^a	-8,7	-9,0	-9,2	-9,6	-9,4	-10,1	-10,0	-9,7	-	-
Placebo	13,4 ^a	-5,6	-6,4	-9	-8,2	-9,2	-8,7	-8,3	-10,3	-	-
^a BL: początek obserwacji, wartości początkowe oznaczają średnią pochodzącą z oceny wykonanej na początku obserwacji (BL) i w 29. dniu u tych chorych, którzy zostali włączeni do przedłużonej fazy badania; ^b SPI: kwestionariusz oceny problemów ze snem (ang. <i>Medical Outcomes Study Sleep-Problem Index</i>); ^c MCI: najmniejsza, istotna klinicznie zmiana (ang. <i>minimal clinically important change</i>); ^d Skala oceny aktywności (ang. <i>Activity Limitations Score</i>).											

Aneks 16. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 31.01.2014

EMA

Źródło: <http://www.adrreports.eu/PL/index.html> (dostęp 30.01.2014 r.)

Poniższe informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, które nie muszą być następstwem stosowania leku. Prezentowanych danych nie należy traktować jako potwierdzenie, że dana substancja wywołuje zaobserwowane działania niepożądane albo, że nie jest bezpieczna. Dane te zostały opublikowane by spełnić główną zasadę Europejskiej Agencji Leków odnoszącą się do przejrzystości i dostępu do pełnej informacji.

Działanie niepożądane	Liczba przypadków	
	zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	71	8
Zaburzenia serca	151	37
Zaburzenia wrodzone, dziedziczne albo genetyczne	15	0
Zaburzenia ucha	15	7
Zaburzenia układu dokrewnego	7	4
Zaburzenia oka	80	16
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	236	74
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	345	197
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	61	9
Zaburzenia układu odpornościowego	116	25
Infekcje i zarażenia	538	178
Zranienia, zatrucia i komplikacje proceduralne	103	82
Nieprawidłowe wyniki testów	151	49
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	48	13
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	191	162
Choroby nowotworowe	316	44
Zaburzenia układu nerwowego	266	75
Zaburzenia ciąży, połogowe i okołoporodowe	17	4
Zaburzenia psychiatryczne	55	14
Zaburzenia nerek i układu moczowego	60	10
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	21	7
Zaburzenia oddechowe, piersiowe i śródpiersiowe	306	64
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	219	46
Problemy społeczne	5	1
Operacje i procedury medyczne	50	52
Zaburzenia naczyniowe	146	24

EPAR

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000701/human_med_000958.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp 30.01.2014 r.)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Doświadczenie dotyczące skojarzonego stosowania abataceptu z inhibitorami TNF jest ograniczone. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów leczonych inhibitorami TNF w skojarzeniu z abataceptem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami TNF oraz placebo, obserwowano zwiększenie całkowitej ilości zakażeń oraz ciężkich zakażeń. Nie zaleca się kojarzenia abataceptu z inhibitorami TNF.

W czasie zmiany leczenia inhibitorami TNF na leczenie produktem ORENCIA, pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy zakażenia.

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych, w trakcie których nie wymagano zastosowania u pacjentów terapii wstępnej w celu zapobiegania wystąpieniu reakcji alergicznych, reakcje alergiczne po podaniu abataceptu były zgłaszane niezbyt często. Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne mogą wystąpić po pierwszej infuzji i mogą zagrażać życiu. Z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że zgłoszono przypadek śmiertelnej anafilaksji po podaniu pierwszej infuzji produktu ORENCIA. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej, należy natychmiast przerwać terapię produktem ORENCIA oraz wdrożyć odpowiednie leczenie, a stosowanie produktu ORENCIA należy przerwać na stałe.

Wpływ na układ immunologiczny

Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym produkt ORENCIA, mogą wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym oraz mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie.

Jednoczesne podawanie produktu ORENCIA z biologicznymi środkami immunosupresyjnymi lub immunomodulacyjnymi może nasilać działania abataceptu na układ odpornościowy.

Zakażenia

Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicę i zapalenie płuc, w czasie stosowania abataceptu. Niektóre z tych zakażeń były zakończone zgonem. Liczne ciężkie zakażenia wystąpiły u pacjentów, u których stosowano jednocześnie leczenie

immunosupresyjne, które, oprócz choroby podstawowej, mogło dodatkowo predysponować ich do zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem ORENCIA u pacjentów z czynnymi zakażeniami, do czasu uzyskania kontroli nad zakażeniem. Lekarze powinni zachować szczególną ostrożność w przypadku rozważania zastosowanie produktu ORENCIA u pacjentów z nawracającymi zakażeniami lub stanami mogącymi predysponować ich do zakażenia w wywiadzie. Pacjentów, u których podczas leczenia produktem ORENCIA wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać ścisłej obserwacji. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiego zakażenia, należy przerwać podawanie produktu ORENCIA.

W podstawowych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania gruźlicy; jednakże wszyscy pacjenci leczeni produktem ORENCIA mieli wykonane badania przesiewowe w kierunku gruźlicy. Bezpieczeństwo stosowania produktu ORENCIA u osób z gruźlicą utajoną jest nieznane. Obserwowano przypadki gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt ORENCIA. Przed rozpoczęciem leczenia produktem ORENCIA, pacjentów należy poddać badaniom w kierunku występowania utajonej gruźlicy. Należy także brać pod uwagę dostępne wytyczne medyczne.

Leczenie przeciwreumatyczne wiąże się z uaktywnieniem wirusowego zapalenia wątroby typu B. Dlatego też, zgodnie z opublikowanymi wytycznymi, przed rozpoczęciem leczenia produktem ORENCIA, należy wykonać badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Leczenie immunosupresyjne przy użyciu takiego produktu jak ORENCIA może wiązać się z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML). Jeśli w trakcie leczenia produktem ORENCIA wystąpią objawy neurologiczne sugerujące PML, należy zaprzestać podawania leku i zastosować właściwe środki terapeutyczne.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych abataceptem oraz placebo wynosiła odpowiednio 1,4% oraz 1,1%. Pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym nie włączano do tych badań klinicznych. W badaniach karcynogenności na myszach, stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniaków i nowotworów piersi. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Potencjalna rola abataceptu w rozwoju nowotworów złośliwych u ludzi, w tym chłoniaków, nie jest znana. Obserwowano przypadki nieczerniakowych nowotworów skóry u pacjentów otrzymujących produkt ORENCIA. Okresowe badanie skóry jest zalecane u wszystkich pacjentów, a szczególnie u tych z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry.

Szczepienia

Pacjenci leczeni produktem ORENCIA mogą jednocześnie otrzymać szczepionki, za wyjątkiem tych, które zawierają żywe drobnoustroje. Nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w czasie stosowania abataceptu lub w okresie 3 miesięcy od jego odstawienia. Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym ORENCIA, mogą osłabić skuteczność niektórych szczepień.

Przed zastosowaniem produktu ORENCIA zaleca się, aby pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów odbyli wszystkie szczepienia zgodne z aktualnymi wytycznymi.

Pacjenci w podeszłym wieku

323 pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w tym 53 pacjentów w wieku 75 lat i starszych, otrzymało abatacept w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Obserwowano podobną skuteczność działania u tych pacjentów jak u młodszych pacjentów. Częstości występowania ciężkich zakażeń oraz nowotworów złośliwych, w stosunku do placebo, wśród leczonych abataceptem pacjentów w wieku powyżej 65 lat były większe, niż u pacjentów poniżej 65 lat. Ze względu na ogólnie większą częstość występowania zakażeń i nowotworów złośliwych u ludzi w wieku podeszłym, należy zachować ostrożność w trakcie leczenia osób w podeszłym wieku.

Procesy autoimmunizacyjne

Teoretycznie istnieje możliwość, że leczenie abataceptem może zwiększać ryzyko występowania procesów autoimmunizacyjnych u dorosłych i dzieci, na przykład zaostrzenia stwardnienia rozsianego. W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, leczenie abataceptem nie prowadziło do zwiększonego wytwarzania autoprzeciwciał, takich jak przeciwciała przeciwjądrowe i anty-dsDNA, w porównaniu z placebo.

Badanie stężenia glukozy we krwi

Produkty lecznicze do stosowania parenteralnego, zawierające maltozę, mogą zakłócać odczyt stężenia glukozy we krwi przez urządzenia, w których stosuje się testy paskowe z enzymem dehydrogenazą glukozową pirolochinolinochinonu (GDH-PQQ). Oparte na GDH-PQQ systemy oznaczania stężenia glukozy mogą reagować na obecność maltozy w produkcie ORENCIA, powodując fałszywie zwiększony odczyt stężenia glukozy we krwi w dniu infuzji. Pacjentom wymagającym kontroli stężenia glukozy, u których stosowany jest produkt ORENCIA, należy poradzić, aby rozważyli zastosowanie metod niereagujących na obecność maltozy, takich jak metody wykorzystujące dehydrogenazę

glukozową dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (GDH-NAD), oksydazę glukozową lub heksokinazę glukozową.

Pacjenci stosujący dietę ubogosodową

Produkt leczniczy zawiera 1,5 mmola (lub 34,5 mg) sodu w maksymalnej dawce, wynoszącej 4 fiołki, (0,375 mmola lub 8,625 mg sodu na fiołkę). Należy wziąć to pod uwagę w czasie leczenia pacjentów pozostających na diecie ubogosodowej.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Doświadczenie stosowania abataceptu w skojarzeniu z inhibitorami TNF jest ograniczone. Chociaż inhibitory TNF nie wpływały na klirens abataceptu, w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów otrzymujących w skojarzeniu inhibitory TNF i abatacept obserwowano większą ilość zakażeń oraz ciężkich zakażeń, niż u pacjentów leczonych tylko inhibitorami TNF. Z tego względu nie zaleca się leczenia skojarzonego produktem ORENCIA oraz inhibitorami TNF.

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi

Populacyjne analizy farmakokinetyczne nie wykazały wpływu metotreksatu, leków z grupy NLPZ i kortykosteroidów na klirens abataceptu.

Nie stwierdzono poważnych problemów dotyczących bezpieczeństwa w czasie jednoczesnego stosowania abataceptu i sulfasalazyny, hydroksychlorochiny lub leflunomidu.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na układ odpornościowy oraz ze szczepieniami

Jednoczesne podawanie produktu ORENCIA z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi może nasilać działanie abataceptu na układ odpornościowy. Brak wystarczających dowodów, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu ORENCIA w skojarzeniu z anakinrą lub rytuksymabem.

Szczepienia

Żywe szczepionki nie powinny być podawane jednocześnie z abataceptem lub w okresie 3 miesięcy po zakończeniu jego stosowania. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia zakażenia od osób otrzymujących żywe szczepionki, na pacjentów leczonych produktem ORENCIA. Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym ORENCIA, mogą osłabić skuteczność niektórych szczepień.

Badania eksploracyjne mające na celu ocenę wpływu abataceptu na odpowiedź ze strony przeciwciał na szczepienie w grupie zdrowych ochotników, a także na odpowiedź ze strony przeciwciał na szczepionki przeciw grypie oraz pneumokokową u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, sugerowały, że abatacept może osłabiać skuteczność odpowiedzi immunologicznej, jednak nie hamuje w sposób istotny statystycznie zdolności zdrowych pacjentów do rozwinięcia istotnej klinicznie lub korzystnej odpowiedzi immunologicznej.

Abatacept oceniano w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu obejmującym chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, którym podawano 23-walentną szczepionkę pneumokokową. Po szczepieniu chroniącym przed zakażeniami pneumokokowymi, 62 na 112 pacjentów leczonych abataceptem było w stanie rozwinąć wystarczającą odpowiedź immunologiczną w postaci co najmniej dwukrotnego zwiększenia miana przeciwciał w reakcji na podanie pneumokokowej szczepionki polisacharydowej.

Abatacept oceniano także w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu obejmującym chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, którym podawano triwalentną szczepionkę przeciw grypie sezonowej. Po szczepieniu chroniącym przed wirusem grypy, 73 ze 119 pacjentów leczonych abataceptem, którzy nie mieli ochronnego poziomu przeciwciał przy wartości wyjściowej, było w stanie rozwinąć wystarczającą odpowiedź immunologiczną w postaci co najmniej czterokrotnego zwiększenia miana przeciwciał w reakcji na podanie triwalentnej szczepionki przeciw grypie.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i kobiety w wieku rozrodczym

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania abataceptu u kobiet w ciąży. W czasie nieklinicznych badań rozwoju zarodkowo-płodowego nie stwierdzono działań niepożądanych leku, podawanego w dawkach do 29 razy większych w porównaniu do stosowanej u ludzi dawki 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC. Ograniczone zmiany funkcji immunologicznych obserwowano u szczurów w badaniach dotyczących rozwoju pre- i postnatalnego, w przypadku stosowania dawek 11-krotnie większych od stosowanej u ludzi dawki 10 mg/kg mc., biorąc pod uwagę wartości AUC. Produktu ORENCIA nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem ORENCIA i do 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki abataceptu.

Karmienie piersią

Wykazano obecność abataceptu w mleku samic szczurów. Nie wiadomo, czy abatacept jest wydzielany z mlekiem ludzkim. W trakcie leczenia produktem ORENCIA i do 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki abataceptu, kobiety nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie prowadzono formalnych badań dotyczących potencjalnego wpływu abataceptu na płodność u ludzi.

Nie stwierdzono niepożądanych działań abataceptu na płodność samców i samic szczurów.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W oparciu o mechanizm działania można oczekiwać, iż abatacept nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże u pacjentów leczonych produktem ORENCIA obserwowano wystąpienie zawrotów głowy oraz zmniejszenie ostrości widzenia, raportowanych odpowiednio jako częste i niezbyt częste działania niepożądane, zatem w przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Działania niepożądane

Działania niepożądane u dorosłych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne abataceptu, kontrolowane placebo, przeprowadzono u chorych z czynnym, reumatoidalnym zapaleniem stawów (2 111 pacjentów stosujących abatacept, 1 099 stosujących placebo).

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, z zastosowaniem abataceptu, działania niepożądane zgłaszano u 51,8% pacjentów leczonych abataceptem oraz 46,4% pacjentów, u których stosowano placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$), wśród pacjentów leczonych abataceptem, były bóle głowy,

nudności i zakażenia górnych dróg oddechowych. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 3,3% dla chorych leczonych abataceptem oraz 2,0% dla pacjentów stosujących placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, obserwowane w badaniach klinicznych oraz wynikające z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, wymienione w Tabeli 2. przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania, z zastosowaniem następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy, o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie tchawicy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła)
	Często	Zakażenie dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, zakażenia wirusem opryszczki (w tym opryszczka, opryszczka wargowa oraz półpasiec), katar, zapalenie płuc, grypa
	Niezbyt często	Zakażenie zębów, grzybica paznokci, posocznica, zakażenia mięśniowo-szkieletowe, ropień skóry, odmiedniczkowe zapalenie nerek
	Rzadko	Gruźlica, bakteremia, zakażenia żołądka i jelit
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Rak podstawnokomórkowy i płaskokomórkowy, brodawczak skóry
	Rzadko	Chłoniak, złośliwy nowotwór płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Leukopenia
	Niezbyt często	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja, lęk, zaburzenia snu (w tym bezsenność)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy, parestezje
	Niezbyt często	Migreny
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek
	Niezbyt często	Zespół suchego oka, zmniejszenie ostrości wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Niezbyt	Kołatanie serca, tachykardia, bradykardia

	często	
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy, podwyższenie ciśnienia tętniczego
	Niezbyt często	Niedociśnienie, nagłe uderzenia gorąca, zapalenie naczyń, obniżenie ciśnienia tętniczego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
	Niezbyt często	Skurcz oskrzeli, świszczący oddech, duszność
	Rzadko	Ucisk w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, owrzodzenia jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wymioty
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Nieprawidłowy wynik badań czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka (w tym zapalenie skóry), łysienie, świąd
	Niezbyt często	Zwiększona skłonność do powstawania siniaków, suchość skóry, pokrzywka, łuszczyca, rumień, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle kończyn
	Niezbyt często	Bóle stawów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Brak miesiączki, obfite krwawienia miesięczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, osłabienie
	Niezbyt często	Objawy grypopodobne, zwiększenie masy ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, zakażenia o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem zgłaszano u 23,1% pacjentów leczonych abataceptem, oraz 20,7% pacjentów, u których stosowano placebo. U 1,8% pacjentów leczonych abataceptem i u 1,1% pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono ciężkie zakażenia o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem. Do ciężkich zakażeń, zgłoszonych u co najmniej jednego pacjenta leczonego abataceptem (0,05% pacjentów) należały: zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, zakażenia miejscowe, zakażenia dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie uchyłka, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, ropień, bakteryjne zapalenie stawów, bakteriemia, odoskrzelowe

zapalenie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna, zakaźne zapalenie kaletki, gronkowcowe zapalenie tkanki łącznej, ropniak, zakażenia żołądka i jelit, wirusowe zapalenie wątroby typu E, zakażone owrzodzenie skóry, ropień okołouchyłkowy, bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus influenzae*, grypowe zapalenie płuc, zapalenie zatok, posocznica paciorkowcowa, gruźlica.

W badaniach z podwójnie ślełą próbą i otwartych z udziałem 4 149 pacjentów leczonych abataceptem w okresie 11 584 pacjentolat, częstość występowania poważnych infekcji wynosiła 2,87 na okres 100 pacjentolat, a roczny wskaźnik zapadalności pozostawał na stałym poziomie.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, nowotwory złośliwe zgłaszano u 29 spośród 111 pacjentów leczonych abataceptem, pozostających w obserwacji przez okres 1 829 pacjentolat, oraz u 12 spośród 1099 chorych, u których stosowano placebo, pozostających w obserwacji przez okres 849 pacjentolat.

W badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą lub otwartych, u 4 149 pacjentów leczonych abataceptem w okresie 11 932 pacjentolat (spośród których ponad 1 000 było leczonych abataceptem przez ponad 5 lat) częstość występowania nowotworów złośliwych wynosiła 1,42 na 100 pacjentolat, a w ujęciu rocznym wskaźnik zapadalności pozostawał na stałym poziomie. Częstość występowania na 100 pacjentolat była następująca: 0,73 dla nieczerniakowego raka skóry, 0,59 dla guzów litych i 0,13 dla nowotworów układu krwiotwórczego. Najczęściej zgłaszanym rakiem narządów był rak płuc (0,15 na 100 pacjentolat), a najczęściej występującym nowotworem układu krwiotwórczego był chłoniak (0,07 na 100 pacjentolat). Częstość występowania nie wzrosła dla ogólnej liczby nowotworów dla głównych typów nowotworów (nieczerniakowy rak skóry, guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego) lub dla poszczególnych typów guza w trakcie badań z podwójnie ślełą próbą oraz badań prowadzonych metodą otwartą w porównaniu do doświadczenia z badań z podwójnie ślełą próbą. Typy nowotworów złośliwych oraz ich rozkład zgłaszane podczas etapu badań prowadzonego metodą otwartą oraz w trakcie badań podwójnie zaślepionych były podobne.

Częstość występowania obserwowanych nowotworów złośliwych była zgodna ze spodziewaną w populacji chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, dobranej pod względem wieku i płci.

Reakcje związane z infuzją

W Badaniach II, III, IV. i V., ostre odczyny związane z infuzją (działania niepożądane występujące w ciągu 1 godziny po rozpoczęciu infuzji) były częstsze u pacjentów leczonych abataceptem, niż u pacjentów w grupie placebo (9,4% dla abataceptu; 7,2% dla placebo). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami w przypadku podawania abataceptu (1-2%) były zawroty głowy, bóle głowy oraz nadciśnienie tętnicze.

U > 0,1% i <=1% pacjentów leczonych abataceptem, donoszono o ostrych zdarzeniach związanych z infuzją, do których należały objawy ze strony układu krążenia i układu oddechowego, takie jak: niedociśnienie, podwyższone ciśnienie tętnicze, obniżone ciśnienie tętnicze oraz duszność; inne objawy obejmowały nudności, nagłe zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, kaszel, reakcje nadwrażliwości, świąd, wysypkę oraz świszczący oddech. Większość wymienionych reakcji miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Występowanie anafilaksji było rzadkie, na podstawie zarówno badań z podwójnie ślepią próbą, jak i długoterminowych badań prowadzonych metodą otwartą. Reakcje nadwrażliwości zgłaszano niezbyt często. Inne reakcje potencjalnie związane z nadwrażliwością na produkt leczniczy, takie jak: niedociśnienie, pokrzywka oraz duszność, które występowały w ciągu 24 godzin od infuzji produktu ORENCIA były niezbyt częste.

Odstawienie leczenia z powodu ostrej reakcji związanej z infuzją miało miejsce u 0,3% pacjentów otrzymujących abatacept oraz u 0,2% pacjentów, którym podawano placebo.

Działania niepożądane u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

W Badaniu IV 37 pacjentów z POChP było leczonych abataceptem, a u 17 stosowano placebo. Działania niepożądane stwierdzano częściej u pacjentów z POChP leczonych abataceptem, niż u tych, u których stosowano placebo (odpowiednio 51,4% vs. 47,1%). Zaburzenia oddechowe występowały częściej u pacjentów leczonych abataceptem niż u przyjmujących placebo (odpowiednio 10,8% vs. 5,9%); obejmowały one zaostrzenie POChP oraz duszność. U pacjentów z POChP ciężkie działanie niepożądane stwierdzono u większego odsetka pacjentów leczonych abataceptem, niż otrzymujących placebo (5,4% vs. 0%), obejmowały one zaostrzenie przebiegu POChP (1 z 37 pacjentów [2,7%]) oraz zapalenie oskrzeli (1 z 37 pacjentów [2,7%]).

Procesy autoimmunizacyjne

W porównaniu z placebo, leczenie abataceptem nie prowadziło do zwiększonego powstawania autoprzeciwciał, tj. przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał anty-dsDNA.

Częstość występowania zaburzeń o podłożu autoimmunologicznym utrzymywała się na stałym poziomie w trakcie badań prowadzonych metodą otwartą (1,95 na 100 pacjentolat) w porównaniu z badaniami z podwójnie ślepą próbą (2,36 na 100 pacjentolat). Najczęściej obserwowanymi zaburzeniami o podłożu autoimmunologicznym w trakcie trwania badania otwartego były łuszczyca, zapalenie naczyń oraz zespół Sjögrena.

Immunogenność

Metodą ELISA oceniano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczce abataceptu u 985 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych abataceptem przez okres do 8 lat. Przeciwciała przeciwko abataceptowi wystąpiły u 187 spośród 3 877 (4,8%) pacjentów podczas leczenia. U pacjentów badanych na obecność przeciwciał przeciwko abataceptowi po ostatnim podaniu abataceptu (> 42 dni po ostatniej dawce), 103 z 1 888 (5,5%) było seropozytywnych.

Próbki o potwierdzonej zdolności wiązania z CTLA-4 oceniano pod kątem obecności przeciwciał neutralizujących. Znaczną aktywność neutralizującą stwierdzono u 22 spośród 48 pacjentów, u których można był przeprowadzić badania. Potencjalne znaczenie kliniczne powstawania przeciwciał neutralizujących nie jest znane.

Ogólnie, nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a kliniczną odpowiedzią na leczenie lub występowaniem zdarzeń niepożądanych. Jednakże liczba pacjentów, u których powstały przeciwciała, była za mała dla dokonania ostatecznej oceny. Ponieważ wyniki badań immunogenności są specyficzne dla danego produktu, porównanie poziomów przeciwciał z danymi dla innych produktów jest niewłaściwe.

Informacja dotycząca bezpieczeństwa w odniesieniu do klasy farmakologicznej

Abatacept jest pierwszym selektywnym modulatorem kostymulacji.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

ORENCIA została przebadana u 190 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z wielostawowym MIZS. Działania niepożądane występujące w ciągu 4 miesięcy okresu doprowadzającego do badania głównego prowadzonego metodą próby otwartej były podobne jeśli chodzi o typ i częstość występowania do tych, które zaobserwowano u osób dorosłych z następującymi wyjątkami:

Często: zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz katar), zapalenie ucha (środkowego i zewnętrznego), krwimocz, gorączka.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Rodzaje zakażeń spotykane w tej grupie pacjentów były podobne do tych powszechnie obserwowanych w populacjach dzieci i młodzieży leczonych ambulatoryjnie. Wszystkie zakażenia ustąpiły bez powikłań. W trakcie 4-miesięcznego leczenia początkowego produktem ORENCIA odnotowano jedno poważne zakażenie (ospa wietrzna).

Reakcje związane z infuzją

Wśród 190 pacjentów z MIZS leczonych produktem ORENCIA w niniejszym badaniu jeden chory (0,5%) zaprzestał dalszego przyjmowania leku z powodu nienastępujących po sobie reakcji związanych z infuzją jak skurcz oskrzeli i pokrzywka. W okresach A, B oraz C ostre reakcje związane z infuzją wystąpiły odpowiednio z częstością 4%, 2% i 4%. Opisywane reakcje były podobne do tych zgłaszanych u osób dorosłych.

Immunogenność

Metodą ELISA oceniano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczce abataceptu lub części CTLA-4 abataceptu u pacjentów z wielostawowym MIZS po podaniu powtarzanych dawek produktu ORENCIA. Odsetek seropozytywności u pacjentów przyjmujących leczenie abataceptem wyniósł 0,5% (1/189) w okresie A, 13,0% (7/54) w okresie B oraz 12,8% (19/148) w okresie C. W przypadku pacjentów z okresu B, którzy zostali zrandomizowani do przyjmowania placebo (dlatego też wycofani z leczenia przez okres do 6 miesięcy) odsetek obecności przeciwciał wyniósł 40,7% (22/54). Przeciwciała przeciwko abataceptowi utrzymywały się przez krótki okres czasu i miały niskie miano. Wydaje się, iż brak leczenia towarzyszącego metotreksatem (MTX) nie ma związku z występowaniem wyższego odsetka seropozytywności wśród osób przyjmujących placebo w okresie B. Obecność przeciwciał nie była związana z występowaniem działań niepożądanych lub reakcji podczas infuzji, bądź też ze zmianami w skuteczności lub wielkości stężeń abataceptu w surowicy. W grupie 54 pacjentów, u których zaprzestano leczenia produktem ORENCIA w części badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby przez okres do 6 miesięcy nie zaobserwowano żadnego przypadku reakcji związanych z infuzją po ponownym włączeniu leczenia.

Okres przedłużenia badania głównego prowadzony metodą próby otwartej

W okresie stanowiącym przedłużenie badania głównego prowadzonym metodą próby otwartej, w którym leczenie było kontynuowane działania niepożądane miały podobną charakterystykę do tych obserwowanych u osób dorosłych. W okresie C u jednego pacjenta rozpoznano stwardnienie rozsiane (przedłużenie badania głównego prowadzone metodą próby otwartej).

Przedawkowanie

Podanie dawek do 50 mg/kg mc. nie powodowało widocznego działania toksycznego. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta, czy nie występują subiektywne i obiektywne objawy działań niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

FDA

Źródło (dostęp 30.01.2014 r.):

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125118s0138lbl.pdf

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

- stosowanie w skojarzeniu z lekami z grupy antagonistów TNF może prowadzić do zwiększenia ryzyka infekcji i poważnych infekcji;
- w trakcie stosowania mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, anafilaktyczne albo anafilaktoidalne;
- chorzy z nawracającymi infekcjami w wywiadzie bądź z chorobą sprzyjającą rozwojowi infekcji są w większym stopniu narażeni na nowe infekcje;
- w przypadku wystąpienia ciężkiej infekcji należy przerwać terapię abataceptem;
- przed rozpoczęciem terapii należy przeprowadzić badania w kierunku ukrytego zakażenia prątkiem gruźlicy; jeśli badania dadzą wynik dodatni, należy przed pierwszym podaniem abataceptu przeprowadzić właściwe leczenie zakażenia;
- w trakcie terapii abataceptem oraz 3 miesiące po jej zakończeniu chorzy nie powinni otrzymywać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje;
- ze względu na właściwości farmakodynamiczne, abatacept może powodować nieskuteczność niektórych immunizacji;
- podczas stosowania abataceptu chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc mogą doświadczyć częstszych zdarzeń niepożądanych ze strony układu oddechowego.

Zdarzenia niepożądane:

- najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są: ból głowy ($\geq 10\%$), infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła i nudności;
- informacje pochodzące z praktyki klinicznej i zgłaszane po dopuszczeniu abataceptu do obrotu wskazują na relatywnie częste występowanie zapalenia naczyń (w tym zapalenia naczyń skóry oraz leukocytoklastycznego zapalenia naczyń) wśród dorosłych chorych z RZS leczonych abataceptem.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa abataceptu (Orencia®).

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne RZS według ACR (1987).	42
Tabela 2. Poziomy rekomendacji.....	54
Tabela 3. Rekomendacje i oceny agencji HTA zrzeszonych w INAHTA.....	56
Tabela 4. Rekomendacje i oceny AOTM dotyczące innych leków biologicznych.	56
Tabela 5. Zestawienie rekomendacji poszczególnych agencji HTA dla wszystkich leków biologicznych.	58
Tabela 6. Podsumowanie możliwości zastosowania terapii biologicznych w leczeniu RZS.....	70
Tabela 7. Podawanie leków biologicznych.....	71
Tabela 8. Kryteria odpowiedzi EULAR.....	90
Tabela 9. Poziomy rekomendacji.....	100
Tabela 10. Rekomendacje i oceny agencji HTA zrzeszonych w INAHTA.	102
Tabela 11. Zestawienie rekomendacji poszczególnych agencji HTA dla wszystkich leków biologicznych.	102
Tabela 12. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.	119
Tabela 13. ACR20 – abatacept vs ██████ – 12 tydzień.	158
Tabela 14. ACR20 – abatacept vs ██████ – 24-28 tydzień.....	159
Tabela 15. Tabela 14. ACR20 – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.....	160
Tabela 16. ACR20 – ██████ – 12 tydzień.....	161
Tabela 17. ACR20 – ██████ 24-26 tydzień.....	163
Tabela 18. ACR20 – ██████ – 52 tydzień.....	164
Tabela 19. ACR20 – ██████ – 14-16 tydzień.	164
Tabela 20. ACR20 – ██████ 24 tydzień.	165
Tabela 21. ACR20 – ██████ 12 tydzień.	167
Tabela 22. ACR20 – ██████ 24 tydzień.	168
Tabela 23. ACR20 – ██████ – 14-18 tydzień.	169
Tabela 24. ACR20 – ██████ – 22-30 tydzień.	170
Tabela 25. ACR20 – ██████ – 54 tydzień.	171
Tabela 26. ACR20 – ██████ 12 tydzień.	172
Tabela 27. ACR20 – ██████ 24 tydzień.	173
Tabela 28. ACR20 – ██████ – 52 tydzień.	173
Tabela 29. ACR20 – ██████ – 12-16 tydzień.....	174
Tabela 30. ACR20 – ██████ – 24 tydzień.	175
Tabela 31. ACR20 – ██████ – 52 tydzień.....	176
Tabela 32. ACR20 – abatacept vs ██████ 12 tydzień.	176
Tabela 33. ACR20 – abatacept vs ██████ 28 tydzień.	176

Tabela 34. ACR20 – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	177
Tabela 35. ACR20 – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.....	177
Tabela 36. ACR20 – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	178
Tabela 37. ACR50 – abatacept vs ██████████ – 12 tydzień.....	178
Tabela 38. ACR50 – abatacept vs ██████████ – 24-28 tydzień.....	179
Tabela 39. Tabela 14. ACR50 – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	180
Tabela 40. ACR50 – ██████████ – 12 tydzień.....	181
Tabela 41. ACR50 – ██████████ – 24-26 tydzień.....	183
Tabela 42. ACR50 – ██████████ – 52 tydzień.....	184
Tabela 43. ACR50 – ██████████ – 14-16 tydzień.....	185
Tabela 44. ACR50 – ██████████ – 24 tydzień.....	186
Tabela 45. ACR50 – ██████████ – 12 tydzień.....	187
Tabela 46. ACR50 – ██████████ 24 tydzień.....	189
Tabela 47. ACR50 – ██████████ – 14-18 tydzień.....	190
Tabela 48. ACR50 – ██████████ – 22-30 tydzień.....	191
Tabela 49. ACR50 – ██████████ – 54 tydzień.....	191
Tabela 50. ACR50 – ██████████ – 12 tydzień.....	192
Tabela 51. ACR50 – ██████████ – 24 tydzień.....	193
Tabela 52. ACR50 – ██████████ – 52 tydzień.....	194
Tabela 53. ACR50 – ██████████ – 12-16 tydzień.....	195
Tabela 54. ACR50 – ██████████ – 24 tydzień.....	196
Tabela 55. ACR50 – ██████████ – 52 tydzień.....	196
Tabela 56. ACR50 – abatacept vs ██████████ – 12 tydzień.....	197
Tabela 57. ACR50 – abatacept vs ██████████ 28 tydzień.....	197
Tabela 58. ACR50 – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	198
Tabela 59. ACR50 – abatacept vs ██████████ 28 tydzień.....	198
Tabela 60. ACR50 – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	198
Tabela 61. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 12 tydzień.....	199
Tabela 62. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 24-28 tydzień.....	200
Tabela 63. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	201
Tabela 64. ACR70 – ██████████ – 12 tydzień.....	202
Tabela 65. ACR70 – ██████████ – 24-26 tydzień.....	204
Tabela 66. ACR70 – ██████████ – 52 tydzień.....	205
Tabela 67. ACR70 – ██████████ – 14-16 tydzień.....	206
Tabela 68. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 24 tydzień.....	207
Tabela 69. ACR70 – ██████████ 12 tydzień.....	208
Tabela 70. ACR70 – ██████████ – 24 tydzień.....	210

Tabela 71. ACR70 – ██████████ – 14-18 tydzień.	211
Tabela 72. ACR70 – ██████████ – 22-30 tydzień.	212
Tabela 73. ACR70 – ██████████ 54 tydzień.	213
Tabela 74. ACR70 – ██████████ – 12 tydzień.	213
Tabela 75. ACR70 – ██████████ 24 tydzień.	214
Tabela 76. ACR70 – ██████████ – 52 tydzień.	215
Tabela 77. ACR70 – ██████████ 12-16 tydzień.....	216
Tabela 78. ACR70 – ██████████ – 24 tydzień.	217
Tabela 79. ACR70 – ██████████ – 52 tydzień.	217
Tabela 80. ACR20 – abatacept vs ██████████ – 12 tydzień.	218
Tabela 81. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.	218
Tabela 82. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.	219
Tabela 83. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.....	219
Tabela 84. ACR70 – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	219
Tabela 85. Remisja EULAR – abatacept vs ██████████ 24-28 tydzień.....	220
Tabela 86. Remisja EULAR – ██████████ – 24 tydzień.	221
Tabela 87. Remisja EULAR – ██████████ – 24-28 tydzień.....	222
Tabela 88. Remisja EULAR – ██████████ – 24-28 tydzień.....	223
Tabela 89. Remisja EULAR – ██████████ – 24 tydzień.....	224
Tabela 90. Remisja EULAR – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.	224
Tabela 91. Remisja EULAR – abatacept vs ██████████ 52 tydzień.	225
Tabela 92. Dobra odpowiedź EULAR – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.	225
Tabela 93. Dobra odpowiedź EULAR – ██████████ – 26 tydzień.....	226
Tabela 94. Dobra odpowiedź EULAR – ██████████ – 24 tydzień.	226
Tabela 95. Dobra odpowiedź EULAR – ██████████ – 28 tydzień.	227
Tabela 96. Dobra odpowiedź EULAR – ██████████ – 24-28 tydzień.	227
Tabela 97. Dobra odpowiedź EULAR – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.	228
Tabela 98. Dobra odpowiedź EULAR – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.	228
Tabela 99. Niska aktywność choroby – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	229
Tabela 100. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 16 tydzień.....	229
Tabela 101. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ 24 tydzień.....	230
Tabela 102. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – ██████████ – 26 tydzień.....	230
Tabela 103. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – ██████████ – 16 tydzień.....	230
Tabela 104. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – ██████████ 12 tydzień.....	231
Tabela 105. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	231
Tabela 106. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.....	232
Tabela 107. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – ██████████ – 24 tydzień.....	232

Tabela 108. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – ██████████ – 24 tydzień.....	233
Tabela 109. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – ██████████ – 24 tydzień.....	233
Tabela 110. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – ██████████ – 24 tydzień.....	234
Tabela 111. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – ██████████ 24 tydzień.....	234
Tabela 112. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.....	234
Tabela 113. DAS28 (ESR) – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	235
Tabela 114. HAQ DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.....	235
Tabela 115. HAQ DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	236
Tabela 116. HAQ DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – ██████████ – 28 tydzień.....	236
Tabela 117. HAQ DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – ██████████ – 52 tydzień.....	237
Tabela 118. HAQ-DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.....	237
Tabela 119. HAQ-DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	237
Tabela 120. HAQ-DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.....	238
Tabela 121. HAQ-DI – odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 0,3 jednostki – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	238
Tabela 122. HAQ-DI – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	239
Tabela 123. HAQ-DI – średnia zmiana – ██████████ 52 tydzień.....	239
Tabela 124. HAQ-DI – średnia zmiana – ██████████ – 52 tydzień.....	240
Tabela 125. HAQ-DI – średnia zmiana – ██████████ – 52 tydzień.....	240
Tabela 126. HAQ-DI – średnia % zmiana – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.....	241
Tabela 127. HAQ-DI – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	241
Tabela 128. CRP – średnia procentowa poprawa – abatacept vs ██████████ – 24 tydzień.....	241
Tabela 129. CRP – średnia zmiana – ██████████ – 24-26 tydzień.....	242
Tabela 130. CRP – zmiana – ██████████ – 24 tydzień.....	244
Tabela 131. CRP – średnia zmiana – ██████████ – 24 tydzień.....	244
Tabela 132. CRP – średnia zmiana – ██████████ – 24 tydzień.....	245
Tabela 133. CRP – średnia zmiana – ██████████ – 28 tydzień.....	245
Tabela 134. CRP – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	246
Tabela 135. Skala Sharpa zmodyfikowana przez Genanta – średnia zmiana – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	246
Tabela 136. Skala zmodyfikowana Sharp/van der Heijde ██████████ – 52 ██████████.....	247

Tabela 137. Skala zmodyfikowana Sharp/van der Heijde – średnia zmiana oceny nadżerek [REDACTED] – 52 tydzień.....	247
Tabela 138. Skala Sharpa zmodyfikowana przez Genanta – średnia zmiana oceny nadżerek [REDACTED] – 52 tydzień.....	248
Tabela 139. Skala zmodyfikowana Sharp/van der Heijde – średnia zmiana – abatacept vs [REDACTED] – 52 tydzień.....	249
Tabela 140. Abatacept vs [REDACTED] – porównanie pośrednie.....	250
Tabela 141. Abatacept vs [REDACTED] – porównanie pośrednie.....	252
Tabela 142. Abatacept vs [REDACTED] – porównanie pośrednie.....	254
Tabela 143. Abatacept vs [REDACTED] – porównanie pośrednie.....	256
Tabela 144. Abatacept vs [REDACTED] – porównanie pośrednie.....	258
Tabela 145. Abatacept vs [REDACTED] – porównanie pośrednie.....	260
Tabela 146. ACR20 – abatacept vs [REDACTED] – 12 tydzień.....	261
Tabela 147. ACR20 – abatacept vs [REDACTED] – 24 tydzień.....	262
Tabela 148. ACR20 – [REDACTED] – 14 tydzień.....	262
Tabela 149. ACR20 – [REDACTED] – 24 tydzień.....	262
Tabela 150. ACR20 – [REDACTED] – 12 tydzień.....	263
Tabela 151. ACR20 – [REDACTED] – 24 tydzień.....	263
Tabela 152. ACR20 – [REDACTED] 24 tydzień.....	264
Tabela 153. ACR50 – abatacept vs [REDACTED] – 12 tydzień.....	264
Tabela 154. ACR50 – abatacept vs [REDACTED] – 24 tydzień.....	265
Tabela 155. ACR50 – [REDACTED] – 14 tydzień.....	265
Tabela 156. ACR50 – [REDACTED] – 24 tydzień.....	266
Tabela 157. ACR50 – [REDACTED] – 12 tydzień.....	266
Tabela 158. ACR50 – [REDACTED] – 24 tydzień.....	266
Tabela 159. ACR50 – [REDACTED] – 24 tydzień.....	267
Tabela 160. ACR70 – abatacept vs [REDACTED] – 12 tydzień.....	267
Tabela 161. ACR70 – abatacept vs [REDACTED] – 24 tydzień.....	268
Tabela 162. ACR70 – [REDACTED] – 14 tydzień.....	268
Tabela 163. ACR70 – [REDACTED] – 24 tydzień.....	269
Tabela 164. ACR70 – [REDACTED] – 12 tydzień.....	269
Tabela 165. ACR70 – [REDACTED] – 24 tydzień.....	269
Tabela 166. ACR70 – [REDACTED] – 24 tydzień.....	270
Tabela 167. Remisja EULAR – abatacept vs [REDACTED] – 24 tydzień.....	270
Tabela 168. Remisja EULAR – [REDACTED] – 24 tydzień.....	271
Tabela 169. Remisja EULAR – [REDACTED] – 24 tydzień.....	271
Tabela 170. Remisja EULAR – [REDACTED] – 24 tydzień.....	272
Tabela 171. Niska aktywność choroby – DAS28<3,2 – abatacept vs [REDACTED] – 24 tydzień.....	272

Tabela 172. Niska aktywność choroby - ██████████ - 24 tydzień.....	273
Tabela 173. Niska aktywność choroby - ██████████ - 24 tydzień.....	273
Tabela 174. Niska aktywność choroby - ██████████ - 24 tydzień.....	274
Tabela 175. HAQ-DI - średnia zmiana - abatacept vs ██████████ - 24 tydzień.....	274
Tabela 176. HAQ-DI - średnia zmiana - ██████████ - 24 tydzień.....	275
Tabela 177. HAQ-DI - średnia zmiana - ██████████ - 24 tydzień.....	275
Tabela 178. Abatacept vs ██████████ - porównanie pośrednie.....	276
Tabela 179. Abatacept vs ██████████ - porównanie pośrednie.....	276
Tabela 180. Abatacept vs ██████████ - porównanie pośrednie.....	277
Tabela 181. Abatacept vs ██████████ - porównanie pośrednie.....	277
Tabela 182. SF-36 komponenta mentalna - abatacept vs ██████████ - 24-28 tydzień.....	278
Tabela 183. SF-36 komponenta mentalna - abatacept vs ██████████ - 52 tydzień.....	279
Tabela 184. SF-36 komponenta mentalna - ██████████ - 14 tydzień.....	280
Tabela 185. SF-36 komponenta mentalna - ██████████ - 24 tydzień.....	280
Tabela 186. SF-36 komponenta mentalna - ██████████ - 28 tydzień.....	280
Tabela 187. SF-36 komponenta mentalna - ██████████ - 12 tydzień.....	281
Tabela 188. SF-36 komponenta mentalna - ██████████ - 24 tydzień.....	281
Tabela 189. SF-36 komponenta mentalna - ██████████ - 52 tydzień.....	282
Tabela 190. SF-36 komponenta mentalna - ██████████ - 24 tydzień.....	283
Tabela 191. SF-36 komponenta fizyczna - abatacept vs ██████████ - 24-28 tydzień.....	283
Tabela 192. SF-36 komponenta fizyczna - abatacept vs ██████████ - 52 tydzień.....	284
Tabela 193. SF-36 komponenta fizyczna - ██████████ - 12 tydzień.....	285
Tabela 194. SF-36 komponenta fizyczna - ██████████ - 14 tydzień.....	285
Tabela 195. SF-36 komponenta fizyczna - ██████████ - 24 tydzień.....	286
Tabela 196. SF-36 komponenta fizyczna - ██████████ - 28 tydzień.....	286
Tabela 197. SF-36 komponenta fizyczna - ██████████ - 12 tydzień.....	287
Tabela 198. SF-36 komponenta fizyczna - ██████████ - 24 tydzień.....	287
Tabela 199. SF-36 komponenta fizyczna - ██████████ - 52 tydzień.....	288
Tabela 200. SF-36 komponenta fizyczna - ██████████ - 24 tydzień.....	289
Tabela 201. Abatacept vs ██████████ - porównanie pośrednie.....	289
Tabela 202. Abatacept vs ██████████ - porównanie pośrednie.....	290
Tabela 203. Abatacept vs ██████████ - porównanie pośrednie.....	290
Tabela 204. Abatacept vs ██████████ - porównanie pośrednie.....	291
Tabela 205. SF-36 komponenta mentalna - abatacept vs ██████████ - 24 tydzień.....	291
Tabela 206. SF-36 komponenta mentalna - ██████████ - 24 tydzień.....	292
Tabela 207. SF-36 komponenta mentalna - ██████████ - 24 tydzień.....	292
Tabela 208. SF-36 komponenta fizyczna - abatacept vs ██████████ - 24 tydzień.....	293

Tabela 209. SF-36 komponenta fizyczna – ██████████ – 24 tydzień.....	293
Tabela 210. SF-36 komponenta fizyczna – ██████████ 24 tydzień.....	294
Tabela 211. Zdarzenia niepożądane ogółem – abatacept vs ██████████ – 16-28 tydzień.....	296
Tabela 212. Zdarzenia niepożądane ogółem – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	297
Tabela 213. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 12-24 tydzień.....	298
Tabela 214. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 16-20 tydzień.....	299
Tabela 215. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 12 tydzień.....	300
Tabela 216. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 14-28 tydzień.....	301
Tabela 217. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 12-24 tydzień.....	302
Tabela 218. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 16-24 tydzień.....	304
Tabela 219. Zdarzenia niepożądane ogółem – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	305
Tabela 220. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████ – 52 tydzień.....	305
Tabela 221. Zgony – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.....	306
Tabela 222. Zgony – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	306
Tabela 223. Zgony – ██████████ – 12-26 tydzień.....	307
Tabela 224. Zgony – ██████████ – 52 tydzień.....	309
Tabela 225. Zgony – ██████████ – 12-24 tydzień.....	309
Tabela 226. Zgony – ██████████ – 22-28 tydzień.....	310
Tabela 227. Zgony – ██████████ – 12-24 tydzień.....	311
Tabela 228. Zgony – ██████████ – 52 tydzień.....	312
Tabela 229. Zgony – ██████████ – 24 tydzień.....	313
Tabela 230. Zgony – ██████████ – 52 tydzień.....	313
Tabela 231. Zgony – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	314
Tabela 232. Zgony – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	314
Tabela 233. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████ – 24-28 tydzień.....	315
Tabela 234. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	316
Tabela 235. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ – 12-26 tydzień.....	317
Tabela 236. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ – 52 tydzień.....	319
Tabela 237. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ – 16-20 tydzień.....	319
Tabela 238. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████.....	320
Tabela 239. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ – 14-28 tydzień.....	323
Tabela 240. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ – 12-24 tydzień.....	324

Tabela 241. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ ██████████ 52 tydzień.....	325
Tabela 242. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ ██████████ – 16-24 tydzień.....	326
Tabela 243. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ ██████████ – 52 tydzień.....	327
Tabela 244. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	327
Tabela 245. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	327
Tabela 246. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████████ – 16-28 tydzień.....	328
Tabela 247. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	329
Tabela 248. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ – 12- 26 tydzień.....	331
Tabela 249. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ 16 tydzień.....	332
Tabela 250. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ – 18-24 tydzień.....	332
Tabela 251. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ 24 tydzień.....	333
Tabela 252. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ ██████████.....	334
Tabela 253. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	334
Tabela 254. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	335
Tabela 255. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs ██████████ – 16-24 tydzień.....	335
Tabela 256. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	336
Tabela 257. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 24-26 tydzień.....	338
Tabela 258. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 16-20 tydzień.....	339
Tabela 259. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 12-24 tydzień.....	340
Tabela 260. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 14-28 tydzień.....	342
Tabela 261. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 54 tydzień.....	343
Tabela 262. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ 24 tydzień.....	343
Tabela 263. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 52 tydzień.....	343
Tabela 264. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ 16-24 tydzień.....	344
Tabela 265. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ 52 tydzień.....	345
Tabela 266. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	346

Tabela 267. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████ – 24-28 tydzień.	346
Tabela 268. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.	347
Tabela 269. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████ – 12 tydzień.	348
Tabela 270. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████ – 12 tydzień.	349
Tabela 271. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.	349
Tabela 272. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.	350
Tabela 273. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████ – 28 tydzień.	350
Tabela 274. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.	352
Tabela 275. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████ – 26 tydzień.	353
Tabela 276. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████ – 28 tydzień.	353
Tabela 277. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████ – 16-24 tydzień.	354
Tabela 278. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.	355
Tabela 279. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.	355
Tabela 280. Infekcje – abatacept vs ██████ – 16-28 tydzień.	356
Tabela 281. Infekcje – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.	357
Tabela 282. Infekcje – ██████ – 24 tydzień.	358
Tabela 283. Infekcje – ██████ – 52 tydzień.	359
Tabela 284. Infekcje – ██████ 16-20 tydzień.	359
Tabela 285. Infekcje – ██████ 12-24 tydzień.	361
Tabela 286. Infekcje – ██████ 14-28 tydzień.	363
Tabela 287. Infekcje – ██████ – 24 tydzień.	363
Tabela 288. Infekcje – ██████ 24 tydzień.	364
Tabela 289. Infekcje – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.	365
Tabela 290. Poważne infekcje – abatacept vs ██████ – 16-28 tydzień.	365
Tabela 291. Poważne infekcje – abatacept vs ██████ – 52 tydzień.	366
Tabela 292. Poważne infekcje – ██████ – 24 tydzień.	367
Tabela 293. Poważne infekcje – ██████ – 16-20 tydzień.	368

Tabela 294. Poważne infekcje – ██████████ – 16 tydzień.....	369
Tabela 295. Poważne infekcje – ██████████ – 12-28 tydzień.....	369
Tabela 296. Poważne infekcje – ██████████ – 24 tydzień.....	370
Tabela 297. Poważne infekcje – ██████████ – 16-24 tydzień.....	371
Tabela 298. Poważne infekcje – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	372
Tabela 299. Poważne infekcje – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	373
Tabela 300. Zdarzenia niepożądane ogółem – abatacept vs ██████████.....	385
Tabela 301. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████.....	386
Tabela 302. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████.....	386
Tabela 303. Zdarzenia niepożądane ogółem – ██████████.....	386
Tabela 304. Zgony – abatacept vs ██████████.....	387
Tabela 305. Zgony – ██████████.....	387
Tabela 306. Zgony – ██████████.....	388
Tabela 307. Zgony – ██████████.....	388
Tabela 308. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████.....	388
Tabela 309. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ █████████.....	389
Tabela 310. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ █████████.....	389
Tabela 311. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ █████████.....	390
Tabela 312. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████.....	390
Tabela 313. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████.....	390
Tabela 314. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs ██████████.....	391
Tabela 315. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████.....	391
Tabela 316. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████.....	392
Tabela 317. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████.....	392
Tabela 318. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████.....	392
Tabela 319. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ █████████.....	393
Tabela 320. Infekcje – abatacept vs ██████████.....	393
Tabela 321. Infekcje – ██████████.....	394
Tabela 322. Infekcje – ██████████.....	394
Tabela 323. Infekcje – ██████████.....	394
Tabela 324. Poważne infekcje – abatacept vs ██████████.....	395
Tabela 325. Poważne infekcje – ██████████.....	395

Tabela 326. Poważne infekcje - ██████████	396
Tabela 327. Poważne infekcje - ██████████	396
Tabela 328. Abatacept vs ██████████ – porównanie pośrednie.	397
Tabela 329. Abatacept vs ██████████ – porównanie pośrednie.	399
Tabela 330. Abatacept vs ██████████ – porównanie pośrednie.	401
Tabela 331. Zestawienie doniesień dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa z przedłużonych faz badań klinicznych dotyczących abataceptu.	404
Tabela 332. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – abatacept vs ██████████	405
Tabela 333. DAS28 (CRP) – średnia zmiana – abatacept vs ██████████	405
Tabela 334. HAQ DI – średnia zmiana – abatacept vs ██████████	405
Tabela 335. HAQ DI – średnia zmiana – abatacept vs ██████████	406
Tabela 336. HAQ DI – średnia zmiana – abatacept vs ██████████	406
Tabela 337. Zdarzenia niepożądane ogółem – abatacept vs ██████████ 12 tydzień.	407
Tabela 338. Zgony – abatacept vs placebo – 12 tydzień.	407
Tabela 339. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████ – 12 tydzień.	407
Tabela 340. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs ██████████ – 12 tydzień.	408
Tabela 341. Infekcje – abatacept vs ██████████ – 12 tydzień.	408
Tabela 342. Poważne infekcje – abatacept vs ██████████ – 12 tydzień.	408
Tabela 343. Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi – faza <i>lead-in</i> ██████████	410
Tabela 344. Zaostrzenie zapalenia stawów – faza randomizowana.	410
Tabela 345. Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi – faza randomizowana.	411
Tabela 346. Odpowiedź wg kryteriów ACR – faza kontynuacji – 589 dzień.	412
Tabela 347. Odpowiedź wg kryteriów ACR – faza kontynuacji – 589 dzień – subpopulacja, która stosowała abatacept w fazie zaślepionej.	413
Tabela 348. Odpowiedź wg kryteriów ACR – faza kontynuacji - 589 dzień – subpopulacja, która stosowała placebo w fazie zaślepionej.	413
Tabela 349. Działania niepożądane – faza zaślepienia.	416
Tabela 350. Działania niepożądane – faza kontynuacji.	417
Tabela 351. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data ostatniego przeszukiwania – 03.12.2012.	445
Tabela 352. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania – 05.12.2012.	446
Tabela 353. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania – 05.12.2012.	447
Tabela 354. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data ostatniego przeszukiwania – 05.03.2013.	449
Tabela 355. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania – 05.03.2013.	450

Tabela 356. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania – 05.03.2013.....	450
Tabela 357. Wyniki oceny jakości życia wykonanej podczas 5-letniej przedłużonej fazy badania AIM – średnie zmiany w poszczególnych domenach i punktach czasowych obserwacji.....	643

Spis rysunków

Rysunek 1. ACR20 – abatacept vs ██████ – 12 tydzień.....	158
Rysunek 2. ACR20 – abatacept vs ██████ – 24-28 tydzień.....	159
Rysunek 3. ACR20 – ██████ – 12 tydzień.....	162
Rysunek 4. ACR20 – ██████ – 24-26 tydzień.....	163
Rysunek 5. ACR20 – ██████ – 14-16 tydzień.....	165
Rysunek 6. ACR20 – ██████ – 24 tydzień.....	165
Rysunek 7. ACR20 – ██████ – 12 tydzień.....	167
Rysunek 8. ACR20 – ██████ – 24 tydzień.....	169
Rysunek 9. ACR20 – ██████ – 14-18 tydzień.....	170
Rysunek 10. ACR20 – ██████ – 22-30 tydzień.....	171
Rysunek 11. ACR20 – ██████ – 12 tydzień.....	172
Rysunek 12. ACR20 – ██████ – 24 tydzień.....	173
Rysunek 13. ACR20 – ██████ – 12-16 tydzień.....	174
Rysunek 14. ACR20 – ██████ – 24 tydzień.....	175
Rysunek 15. ACR50 – abatacept vs ██████ – 12 tydzień.....	179
Rysunek 16. ACR50 – abatacept vs ██████ – 24-28 tydzień.....	180
Rysunek 17. ACR50 – ██████ – 12 tydzień.....	182
Rysunek 18. ACR50 – ██████ – 24-26 tydzień.....	184
Rysunek 19. ACR50 – ██████ – 14-16 tydzień.....	185
Rysunek 20. ACR50 – ██████ – 24 tydzień.....	186
Rysunek 21. ACR50 – ██████ 12 tydzień.....	188
Rysunek 22. ACR50 – ██████ – 24 tydzień.....	189
Rysunek 23. ACR50 – ██████ – 14-18 tydzień.....	190
Rysunek 24. ACR50 – ██████ – 22-30 tydzień.....	191
Rysunek 25. ACR50 – ██████ 12 tydzień.....	193
Rysunek 26. ACR50 – ██████ – 24 tydzień.....	193
Rysunek 27. ACR50 – ██████ – 12-16 tydzień.....	195
Rysunek 28. ACR50 – ██████ – 24 tydzień.....	196
Rysunek 29. ACR70 – abatacept vs ██████ – 12 tydzień.....	199
Rysunek 30. ACR70 – abatacept vs ██████ – 24-28 tydzień.....	200
Rysunek 31. ACR70 – ██████ – 12 tydzień.....	203
Rysunek 32. ACR70 – ██████ – 24-26 tydzień.....	205
Rysunek 33. ACR70 – ██████ – 14-16 tydzień.....	206
Rysunek 34. ACR70 – abatacept vs ██████ – 24 tydzień.....	207
Rysunek 35. ACR70 – ██████ – 12 tydzień.....	209

Rysunek 36. ACR70 - [REDACTED] - 24 tydzień.....	210
Rysunek 37. ACR70 - [REDACTED] - 14-18 tydzień.....	211
Rysunek 38. ACR70 - [REDACTED] - 22-30 tydzień.....	212
Rysunek 39. ACR70 - [REDACTED] - 12 tydzień.....	214
Rysunek 40. ACR70 - [REDACTED] - 24 tydzień.....	214
Rysunek 41. ACR70 - [REDACTED] - 12-16 tydzień.....	216
Rysunek 42. ACR70 - [REDACTED] - 24 tydzień.....	217
Rysunek 43. Remisja EULAR - abatacept vs [REDACTED] - 24-28 tydzień.....	220
Rysunek 44. Remisja EULAR - [REDACTED] - 24 tydzień.....	221
Rysunek 45. Remisja EULAR - [REDACTED] - 24-28 tydzień.....	222
Rysunek 46. Remisja EULAR [REDACTED] - 24 tydzień.....	224
Rysunek 47. Dobra odpowiedź EULAR - [REDACTED] - 24-28 tydzień.....	227
Rysunek 48. CRP - średnia zmiana - [REDACTED] - 24-26 tydzień.....	243
Rysunek 49. CRP - średnia zmiana [REDACTED] - 24 tydzień.....	245
Rysunek 50. SF-38 komponenta mentalna - abatacept vs [REDACTED] - 24-28 tydzień.....	279
Rysunek 51. SF-38 komponenta mentalna - [REDACTED] - 24 tydzień.....	282
Rysunek 52. SF-38 komponenta fizyczna - [REDACTED] - 24-28 tydzień.....	284
Rysunek 53. SF-38 komponenta fizyczna - [REDACTED] - 24 tydzień.....	288
Rysunek 54. Zdarzenia niepożądane ogółem - abatacept vs [REDACTED] - 16-28 tydzień.....	296
Rysunek 55. Zdarzenia niepożądane ogółem - abatacept vs [REDACTED] - 52 tydzień.....	297
Rysunek 56. Zdarzenia niepożądane ogółem - [REDACTED] - 12-24 tydzień.....	299
Rysunek 57. Zdarzenia niepożądane ogółem - [REDACTED] - 16-20 tydzień.....	300
Rysunek 58. Zdarzenia niepożądane ogółem - [REDACTED] 14-28 tydzień.....	302
Rysunek 59. Zdarzenia niepożądane ogółem - [REDACTED] - 12-24 tydzień.....	303
Rysunek 60. Zdarzenia niepożądane ogółem - [REDACTED] - 16-24 tydzień.....	304
Rysunek 61. Zgony - abatacept vs [REDACTED] - 52 tydzień.....	306
Rysunek 62. Zgony - [REDACTED] - 12-26 tydzień.....	308
Rysunek 63. Zgony - [REDACTED] - 12-24 tydzień.....	310
Rysunek 64. Zgony - [REDACTED] - 22-28 tydzień.....	311
Rysunek 65. Zgony - [REDACTED] - 12-24 tydzień.....	312
Rysunek 66. Zgony - [REDACTED] - 24 tydzień.....	313
Rysunek 67. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - abatacept vs [REDACTED] - 24-28 tydzień.....	315
Rysunek 68. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - abatacept vs [REDACTED] - 52 tydzień.....	316
Rysunek 69. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - [REDACTED] - 12-26 tydzień.....	318

Rysunek 70. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ ██████████ – 16-20 tydzień.....	320
Rysunek 71. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ ██████████ – 12-24 tydzień.....	322
Rysunek 72. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ ██████████ – 14-28 tydzień.....	323
Rysunek 73. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ ██████████ – 12-24 tydzień.....	324
Rysunek 74. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ██████████ ██████████ – 16-24 tydzień.....	326
Rysunek 75. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ – 16-28 tydzień.....	329
Rysunek 76. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ 52 tydzień.....	330
Rysunek 77. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ 12- 26 tydzień.....	331
Rysunek 78. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ – 18- 24 tydzień.....	333
Rysunek 79. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs ██████████ – 16-24 tydzień.....	336
Rysunek 80. Poważne zdarzenia niepożądane – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	337
Rysunek 81. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 24-26 tydzień.....	338
Rysunek 82. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 16-20 tydzień.....	339
Rysunek 83. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 12-24 tydzień.....	341
Rysunek 84. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 14-24 tydzień.....	342
Rysunek 85. Poważne zdarzenia niepożądane – ██████████ – 16-24 tydzień.....	345
Rysunek 86. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████ – 24-28 tydzień.....	347
Rysunek 87. Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	348
Rysunek 88. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████████ – 28 tydzień.....	351
Rysunek 89. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	352
Rysunek 90. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ██████████ ██████████ – 16-24 tydzień.....	354
Rysunek 91. Infekcje – abatacept vs ██████████ – 16-28 tydzień.....	356
Rysunek 92. Infekcje – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	357
Rysunek 93. Infekcje – ██████████ – 24 tydzień.....	358
Rysunek 94. Infekcje – ██████████ – 16-20 tydzień.....	360
Rysunek 95. Infekcje – ██████████ – 12-24 tydzień.....	362

Rysunek 96. Infekcje – ██████████ – 14-28 tydzień.....	363
Rysunek 97. Infekcje – ██████████ – 24 tydzień.....	364
Rysunek 98. Poważne infekcje – abatacept vs ██████████ – 16-28 tydzień.....	366
Rysunek 99. Poważne infekcje – abatacept vs ██████████ – 52 tydzień.....	367
Rysunek 100. Poważne infekcje – ██████████ – 16-20 tydzień.....	368
Rysunek 101. Poważne infekcje – ██████████ – 12-28 tydzień.....	370
Rysunek 102. Poważne infekcje – ██████████ – 16-24 tydzień.....	372

Piśmiennictwo

¹ Szczeklik A, Gajewski P, Choroby wewnętrzne. Kompendium medycyny praktycznej 2009.

² Tłustochowicz W, Brzosko M, Filipowicz-Sosnowska A i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Reumatologia 2008; 46: 111-114.

³ Panayi GS. The immunopatogenesis of rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1993; 32, Suppl 1: 4.

⁴ Filipowicz-Sosnowska A, Przygodzka M. Diagnostyka wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs) w świetle współczesnych danych. Przew Lek 2001, 4, 4, 12-18

⁵ Silman A. Oxford textbook of rheumatology. Oxford University Press. 1998:811-28.

⁶ Wiland P. Reumatoidalne zapalenie stawów – epidemiologia, schematy terapeutyczne. Przew Lek 2000, 3, 68-71.

⁷ AOTM: Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. www.aotm.gov.pl [17.10.2011].

⁸ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>

⁹ Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. Medycyna po Dyplomie 2002;11:63-76.

¹⁰ Arnett FC, Edworthy SM, Bloch D, et al. The American Rheumatism Association 1987 re-vi-sed criteria for classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31:315-24.

¹¹ Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'DellJ, Turkiewicz AM, Furst DE; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008 Jun 15;59(6):762-84.

¹² NICE clinical guidelines 79, 2009. Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults; <http://guidance.nice.org.uk/CG79>.

¹³ NICE technology appraisal 130, 2010. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis; <http://guidance.nice.org.uk/TA130>.

- ¹⁴ NICE technology appraisal guidance 195, 2010. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor; <http://www.nice.org.uk/guidance/TA195>.
- ¹⁵ Głuszko P, Filipowicz-Sosnowska A, Tłustochowicz W, Reumatoidalne zapalenie stawów. Reumatologia 2012, 50 (2):83-90.
- ¹⁶ Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al., 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care and Research, 2012, 64, 5:625-639.
- ¹⁷ Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al., American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism, 2008, 59, 6:762-84.
- ¹⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE technology appraisal guidance 130. www.nice.org.uk/guidance/TA130 [ostatni dostęp 09.07.2012]
- ¹⁹ Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 186. www.nice.org.uk/guidance/TA186 [ostatni dostęp 09.07.2012]
- ²⁰ Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 225. www.nice.org.uk/guidance/TA225 [ostatni dostęp 09.07.2012]
- ²¹ National Institute for Health and Care Excellence technology appraisal guidance 280; Abatacept for treating rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (rapid review of technology appraisal guidance 234); <http://publications.nice.org.uk/abatacept-for-treating-rheumatoid-arthritis-after-the-failure-of-conventional-disease-modifying-ta280> (dostęp: 31.01.2014 r.).
- ²² National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after failure of a TNF inhibitor. NICE technology appraisal guidance 195. www.nice.org.uk/guidance/TA195 [ostatni dostęp 09.07.2012]
- ²³ Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198). National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 247. www.nice.org.uk/guidance/TA247 [ostatni dostęp 09.07.2012]
- ²⁴ Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Annals of the Rheumatic Diseases, 2010, 69, 6:964-75
- ²⁵ Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC and al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying

antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573; <http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573.short?rss=1&source=mfr> (dostęp 31.01.2014)

²⁶ Rheumatoid arthritis: treatment of established RA. HAS Guidelines Department and Health Economics Assessment and Public Health Department. September 2007. Haute Autorité de Santé

²⁷ Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, luty 2011, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>, [ostatni dostęp 09.07.2012]

²⁸ Agency for Healthcare Research and Quality. <http://www.ahrq.gov/> [29.11.2012].

²⁹ Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [29.11.2012].

³⁰ Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil [29.11.2012].

³¹ College voor Zorgverzekeringen. <http://www.cvz.nl/> [stan na 20.05.2011].

³² Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca> [29.11.2012].

³³ Medical Advisory Secretariat. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/mas_about.html [29.11.2012].

³⁴ Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy. <http://www.iecs.org.ar> [29.11.2012].

³⁵ Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile. <http://www.redsalud.gov.cl> [29.11.2012].

³⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.

³⁷ <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Leczenie-RZS-zamiast-jednego-mamy-dwa-programy-lekowe,126423,1011.html>

³⁸ Boers M, Tugwell P, Felson DT, van Riel PL, Kirwan JR, Edmonds JP, Smolen JS, Khaltsev N, Muirden KD. World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol Suppl. 1994 Sep;41:86-9.

³⁹ van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, Wells G, Lange ML, Felson DT. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol. 1999 Mar;26(3):705-11.

⁴⁰ Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. Ann Rheum Dis. 2008 Oct;67(10):1360-4.

- ⁴¹ Tłustochowicz W, Filipowicz-Sosnowska A, Kucharz EJ i wsp. Postępowanie z chorym na reumatoidalne zapalenie stawów w codziennej praktyce specjalisty reumatologa – wyniki ogólnopolskiego badania ankietowego. *Reumatologia* 2008; 46, 6: 330–339.
- ⁴² Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993 Jun;36(6):729-40.
- ⁴³ Pincus T, Stein CM. ACR 20: clinical or statistical significance? *Arthritis Rheum.* 1999 Aug;42(8):1572-6.
- ⁴⁴ van Riel PL, van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000 Nov;59 Suppl 1:i28-31.
- ⁴⁵ van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990 Nov;49(11):916-20.
- ⁴⁶ Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44–8
- ⁴⁷ 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.
- ⁴⁸ Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982; 9: 789-93.
- ⁴⁹ Ware JE, Sherbourne CD “The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection”. *Med Care* 1992;30:473-83.
- ⁵⁰ Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC et al. Methods of scoring the progression of radiological changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 706-20.
- ⁵¹ Rheumatoid Arthritis Causes Juvenile Rheumatoid Arthritis (w:) Juvenile Rheumatoid Arthritis Causes (ang.). www.emedicinehealth.com
- ⁵² Dr n. med. B. Okurowska-Zawada, problem medyczne w młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniu stawów. spdsk.amb.edu.pl/rehabilitacja/szk/pmwmrzs.ppt
- ⁵³ Lidia Rutkowska-Sak, Ewa Tuszkiewicz-Misztal, Henryka Brózik, Marek Niedziela, Zbigniew Żuber, Witold Tłustochowicz, Piotr Wiland. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47, 3: 111–115.
- ⁵⁴ Anna M. Romicka, Katarzyna Rostropowicz-Denisiewicz. *Zarys Reumatologii wieku dziecięcego.* 2010. s. 11.

⁵⁵ Lidia Rutkowska-Sak, Piotr Gietka, Małgorzata Wierzbowska, Agnieszka Gazda, Beata Kołodziejczyk, Małgorzata Kwiatkowska, Izabela Szczygielska, Elżbieta Hernik, Reumatologia wieku rozwojowego. *Reumatologia* 2012; 50, 2: 142–161.

⁵⁶ Burnham JM., Shults J., Dubner SE., Sembhi H., Zemel BS., Leonard MB. Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: importance of disease severity and muscle deficits.. „*Arthritis and rheumatism*”. 8 (58), s. 2518–27, sierpień 2008.

⁵⁷ Chen CY., Tsao CH., Ou LS., Yang MH., Kuo ML., Huang JL. Comparison of soluble adhesion molecules in juvenile idiopathic arthritis between the active and remission stages. „*Annals of the rheumatic diseases*”. 2 (61), s. 167–70, luty 2002.

⁵⁸ O. Kasapçopur, N. Yologlu, Y. Ozyazgan, G. Ercan i inni. Uveitis and anti-nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. „*Indian Pediatr*”. 41 (10), s. 1035–1039, 2004.

⁵⁹ Arthritis Foundation: Juvenile Rheumatoid Arthritis. www.arthritis.org.

⁶⁰ F. De Benedetti, C. Meazza, M. Vivarelli, et al. Functional and prognostic relevance of the -173 polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor gene in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. „*Arthritis Rheum.*”. 48 (5), s. 1398–407, May 2003.

⁶¹ F. Luthi, P. Zufferey, M.F. Hofer, A.K. So. "Adolescent-onset Still's disease": characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease. „*Clin. Exp. Rheumatol.*”. 20 (3), s. 427–30, 2002.

⁶² A. Kelly, A.V. Ramanan. The principles of pharmacological treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Paediatrics and Child Health*, 2011; 21 (12): 563-568, tłum.: dr med. Katarzyna Pawińska-Wąsikowska.

⁶³ Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):465-82.

⁶⁴ Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, Ganser G, Heiligenhaus A, Horneff G, Illhardt A, Kopp I, Krauspe R, Markus B, Michels H, Schneider M, Singendonk W, Sitter H, Spamer M, Wagner N, Niehues T. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2012 Feb;142(2):176-93.

⁶⁵ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca> [29.11.2012].

⁶⁶ Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil [29.11.2012].

⁶⁷ Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [29.11.2012].

⁶⁸ Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, Oliveira SK, Kiss MH, Bica BE, Sztajn bok F, Len CA, Melo-Gomes JA; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Brazilian version of the Childhood Health

Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S25-9. PubMed PMID: 11510326.

⁶⁹ <http://www.healthact.com/pdf/chq.PDF>

⁷⁰ http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1119/original/Komunikat_Baxter_06.08.2010.pdf?1283418028

⁷¹ <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PatientAlerts/ucm177189.htm>

⁷² http://www.lareb.nl/Publicaties/2012_4_Biologicals_NTvR

⁷³ http://www.druglib.com/adverse-reactions_side-effects/orencia/

⁷⁴ Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaeffer T. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint Bone Spine.* 2013 Jul;80(4):386-92.

⁷⁵ Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, Feldman BM, Laxer RM. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Jun;42(6):597-618.