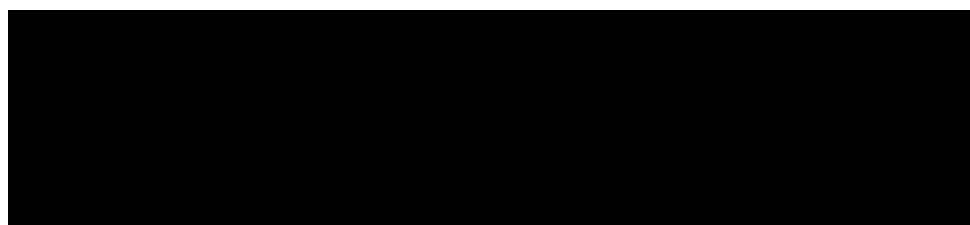


Golimumab w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów

Analiza efektywności klinicznej



[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [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 patogenesa 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 oraz certolizumab pegol. W Polsce leczenie pacjentów z ciężką aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów za pomocą inhibitorów TNF-alfa jest realizowane w ramach programu lekowego. W ramach programu finansowane jest leczenie trzema inhibitorami TNF-alfa: adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem oraz rytuksymabem (leczenie kolejnego rzutu).

Golimumab (Simponi®) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami. Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwrheumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem. Golimumab jest także wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności (uzyskanie remisji, odpowiedzi na leczenie, wpływ na jakość życia) i bezpieczeństwa zastosowania golimumabu (Simponi®) [REDACTED]

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 2007 oraz Review Manager 5.1.6.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano pięć randomizowanych, kontrolowanych badań oceniających skuteczność golimumabu u pacjentów z RZS. Jedno badanie dotyczyło pacjentów, u których stosowano wcześniej leczenie biologiczne. Trzy spośród nich dotyczyły populacji pacjentów z RZS, u których zawiodła dotychczasowa terapia LMPCh, w tym metotreksatem. Jedno badanie dotyczyło populacji z wczesnym RZS, u których nie stosowano wcześniej metotreksatu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

Wnioski

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[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 containing multiple paragraphs of obscured content]

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

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content, organized into several paragraphs with indentation. Each line is separated by a thin yellow horizontal line.]

[Redacted content]

5 Dyskusja i ograniczenia.....262
5.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki262
5.2 Zidentyfikowane ograniczenia.....267
5.3 Wyniki innych analiz267
5.4 Siła dowodów268
5.5 Wpływ stosowanych dawek na występowanie działań niepożądanych268
6 Podsumowanie i wnioski269

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....	272
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	275
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....	302
Aneks 4. Opis metodyki i ocena jakości badań.....	309
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	336
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	352
Aneks 7. Podsumowanie metodyki	365
Aneks 8. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności golimumabu w leczeniu RZS (GRADE).....	378
Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....	385
Aneks 10. Skala JADAD	394
Aneks 11. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA oraz FDA.	395
<hr/>	
██████████ Kryteria oceny wg GRADE	399
Spis tabel.....	401
Spis rycin	411
Piśmiennictwo	414

Skróty i akronimy

ACR – American College of Rheumatology

CDAI – Clinical Disease Activity Index

CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

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

DCS – 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 – 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

1.1 Populacja

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.^{1,2}

1.1.1 Etiologia i czynniki ryzyka

Reumatoidalne zapalenie stawów należy do grupy chorób autoimmunologicznych, niemniej jednak dokładna etiologia i patogenezę tej choroby nie są na dzień dzisiejszy znane. Uważa się, że podstawowym mechanizmem zapoczątkującym i podtrzymującym proces zapalny w przebiegu RZS jest najprawdopodobniej odpowiedź komórek T na nieznany antygen lub antygeny u osoby o odpowiednich uwarunkowaniach genetycznych. Odpowiedź ta prowadzi do reakcji autoimmunologicznej, której wynikiem jest powstawanie nacieków zapalnych w obrębie błony maziowej stawów. Do czynników, które predysponują do wystąpienia RZS należą m.in.: czynniki infekcyjne, takie jak zakażenie wirusem Epsteina-Barr, mykobakteriami lub parwowirusem, uwarunkowania genetyczne, a więc obecność antygenu HLA-DR4 oraz uwarunkowania hormonalne, na co wskazuje zwiększona zachorowalność wśród kobiet.⁵ Limfocyty T ulegają stymulacji, przez co uwalniają limfokiny, tj. IL-2, IFN- γ , które natomiast aktywują komórki dendrytyczne do wydzielania cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF- α) 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}

1.1.2 Epidemiologia

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną 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 danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego

w Chorobach Reumatycznych, do dnia 20.06.2012 w programie leczenia biologicznego znajduje się 3130 pacjentów z RZS.⁷

1.1.3 Obraz kliniczny

Przebieg choroby zależy od tego, w jaki sposób oddziałują na siebie wzajemnie elementy inicjujące chorobę oraz mechanizmy odpowiedzialne za jej rozwój. Zmiany zapalne w przebiegu RZS mają zwykle charakter symetryczny i dotyczą przede wszystkim małych, dystalnych stawów dłoni. Zmiany w stawach powstałe na skutek zapalenia prowadzą do niszczenia nasad kostnych oraz chrząstki stawowej, a w konsekwencji powodują postępujące upośledzenie funkcjonowania stawów. Zmiany zapalne mogą obejmować także inne stawy (w tym również duże, jak np. staw kolanowy, biodrowy, barkowy, czy stawy kręgosłupa), wraz z rozwojem choroby oraz u pacjentów, u których RZS ma agresywny przebieg. Szczególnie niebezpieczne mogą być zmiany destrukcyjne w obrębie stawów kręgosłupa w odcinku szyjnym. Mogą one prowadzić do niestabilności tego odcinka kręgosłupa, a w efekcie – do uszkodzenia rdzenia kręgowego, co może skutkować niedowładem i paraliżem, w tym paraliżem mięśni oddechowych. Choroba może prowadzić do nagłego zgonu na skutek uciśnięcia rdzenia przedłużonego, jeśli zmiany zwyrodnieniowe są ułożone w obrębie dźwigacza i obrotnika (C1-C2).⁸ Zmiany zapalne towarzyszące przebiegowi RZS mogą objąć również inne narządy i układy. Przewlekły proces zapalny o charakterze układowym może skutkować włóknieniem płuc, opłucnej, osierdza, a także zmianami zapalnymi naczyń (*vasculitis*). Te ostatnie zmiany mogą powodować neuropatię obwodową, są także odpowiedzialne za rozwój zapalenia twardówki, które potencjalnie może prowadzić do ślepoty.⁹ Innym skutkiem zmian zapalnych naczyń krwionośnych towarzyszących RZS jest większe ryzyko rozwoju miażdżycy tętnic, w tym również tętnic wieńcowych. To jest powód, dla którego pacjenci z RZS mają większe ryzyko, że wystąpi u nich choroba niedokrwienna lub niewydolność serca.¹⁰ Innym powodem, dla którego występowanie chorób serca ma zwiększoną częstotliwość w populacji pacjentów z RZS jest fakt, że wskutek rozwoju choroby dochodzi do upośledzenia mobilności pacjentów. Brak ruchu oraz przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów systemowych (GKS) prowadzi również do rozwoju osteoporozy, która w populacji pacjentów z RZS występuje częściej niż w populacji ogólnej.¹¹

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.¹²

1.1.4 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 1.¹³

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

Kryterium	Definicja
Sztywność poranna stawów	Sztywność 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, obowiązkową 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 i/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

1.1.5 Leczenie

Ze względu na fakt, iż etiologia choroby nie jest znana, 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 (droga podania jest dowolna: doustnie, domięśniowo lub dożylnie) 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 zredukować 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 miesięcy, 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 metotreksatu należy zmniejszać do dawki podtrzymującej.

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

W przypadku braku skuteczności monoterapii metotreksatem lub leflunomidem, zaleca się skojarzone leczenie kilkoma lekami modyfikującymi przebieg choroby. Sugerowane schematy to: metotreksat z leflunomidem, metotreksat z cyklosporyną, metotreksat z sulfasalazyną i chlorochiną. Gdy za sprawą leczenia uzyska się odpowiedź kliniczną i odstawi się 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 i/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 rekonstrukcyjne². Takie rozwiązania powinny jednak znajdować zastosowanie tylko w wybranych przypadkach.

Wytyczne EULAR¹⁴ dotyczące postępowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Faza I – rozpoczęcie leczenia po postawieniu diagnozy

Pacjenci, u których brak przeciwwskazań do stosowania metotreksatu:

- rozpoczęcie leczenia metotreksatem/metotreksatem w połączeniu z glikokortykosteroidami/leflunomidem, solami złota domięśniowo, sulfasalazyną.

U pacjentów, u których stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane:

- rozpoczęcie leczenia leflunomidem domięśniowo, solami złota lub sulfasalazyną.

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

- zmniejszenie aktywności choroby lub remisja – zaleca się kontynuowanie leczenia;
- brak satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie – zaleca się przejście do fazy II.

Faza II – pacjenci nie osiągnęli zamierzonych rezultatów podczas fazy I 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 i/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 tocyliczumab (+ LMPCh).

Ocenę zmniejszenia aktywności choroby lub remisji wykonuje się po 3-6 miesiącach.

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

Wytyczne Haute Autorité de Santé¹⁵ dotyczące postępowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów

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

- 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).
- Jako LMPCh pierwszego wyboru zalecany jest metotreksat, początkowa dawka powinna wynosić co najmniej 10 mg/tydzień, w zależności od BMI pacjenta i funkcjonowania nerek. W przypadku niesatysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie dopuszcza się zwiększenie dawki (maksymalnie do 25 mg/tydzień) (B).
- Dopuszczane jest stosowanie innych LMPCh, takich jak leflunomid (20 mg/dzień) i sulfasalazyna (w dawce 1 g/dzień zwiększanej w tygodniowych odstępach do 2-3 g/dzień) (A).
- W przypadku ciężkiej postaci RZS, jako terapię pierwszego wyboru zaleca się anty-TNF- α (adalimumab, etanercept lub infliksimab), 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

- Jeśli jako lek pierwszego wyboru stosowano metotreksat, zaleca się zmianę na leflunomid (20 mg/dzień) (A) i sulfasalazynę (w dawce 1 g/dzień zwiększanej w tygodniowych odstępach do 2-3 g/dzień) (A).
- Metotreksat, jeśli nie był stosowany jako lek pierwszego wyboru (A).
- Anty-TNF- α (adalimumab, etanercept lub infliksimab) w monoterapii (B) lub najlepiej w skojarzeniu z metotreksatem (A), bądź innym LMPCh.
- Terapia kombinowana, jeśli stosowanie anty TNF- α jest niewskazane, np.
 - metotreksat + sulfasalazyna (C),

-
- metotreksat + cyklosporyna (C),
 - metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochinina (C),
 - metotreksat i leflunomid (C),
 - metotreksat i sole złota (C).
- W ciężkich postaciach RZS jako leczenie drugiego rzutu zaleca się anty TNF- α , najlepiej w skojarzeniu z metotreksatem (A).

Zalecenia Scottish Intercollegiate Guidelines Network dotyczące postępowania we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów¹⁶

- Zaleca się najwcześniejsze rozpoczęcie terapii LMPCh w celu kontrolowania objawów RZS, a także ograniczenia zmian radiologicznych (B).
- Możliwie najniższe dawki NLPZ (B).
- W przypadku dobrej odpowiedzi na LMPCh zaleca się wycofanie NLPZ (B).
- Niskie dawki doustnych kortykosteroidów w skojarzeniu z LMPCh w celu minimalizacji objawów i ograniczenia zmian radiologicznych (A).
- U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem choroby zaleca się comiesięczne kontrole do czasu zmniejszenia nasilenia RZS lub remisji (B) i terapię LMPCh (B).
- Metotreksat i sulfasalazyna są lekami pierwszego wyboru ze względu na ich skuteczność i profil toksyczności (A).
- Zaleca się długotrwałą terapię LMPCh u pacjentów z wczesną postacią RZS w celu kontrolowania objawów choroby (B).
- U pacjentów nieodpowiadających na inicjujące leczenie LMPCh zaleca się raczej terapię kombinowaną LMPCh niż sekwencyjną monoterapię LMPCh (A).
- Nie zaleca się stosowania TNF- α w ciężkim, aktywnym i postępującym RZS u pacjentów nieleczonych wcześniej metotreksatem lub innymi LMPCh (1++).

Tabela 3. Poziomy rekomendacji:

A	Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne oceniono jako 1++ bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub źródłem dowodów są głównie badania ocenione jako 1+ bezpośrednio odnoszące się do badanej populacji i wykazujące jednorodność wyników
B	Źródłem dowodów są m.in. badania oceniane jako 2++ bezpośrednio odnoszące się do badanej populacji i wykazujące jednorodność (zgodność) wyników lub dowody ekstrapolowane z badań ocenianych jako 1++ lub 1+
C	Źródłem dowodów są m.in. badania oceniane jako 2+ bezpośrednio odnoszące się do badanej populacji i wykazujące jednorodność (zgodność) wyników lub dowody ekstrapolowane z badań ocenianych jako 2++
D	Poziom dowodów 4 lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2+
1++	Wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT obarczone bardzo niskim ryzykiem błędu
1+	Prawidłowo przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT obarczone niskim ryzykiem błędu
1-	Metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT obarczone wysokim ryzykiem błędu
2++	Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z obarczone niskim ryzykiem błędu
2+	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu
3	Serie przypadków, opisy przypadków
4	Opinie ekspertów

1.1.6 Inhibitory TNF- α w leczeniu RZS

Mimo że patogeniza RZS nie jest znana, to jedna z hipotez rozwoju choroby wiąże jej początek z TNF- α , który produkowany jest m.in. przez mastocyty, monocyty i aktywowane limfocyty T. TNF- α powoduje aktywację limfocytów, ekspresję prozapalnych cytokin, jak interleukina 1, 6 i 8, hemokina indukująca monocyty (MCP-1), interferon- γ (IFN- γ), cząsteczek adhezyjnych: ICAM-1, VCAM-1. Powyższe czynniki powodują rekrutację leukocytów do miejsca, w którym toczy się proces zapalny. TNF- α

stymuluje również osteoklasty, co prowadzi do powstania ubytków kostnych oraz stymuluje proliferację fibroblastów.³

W celu obniżenia poziomu aktywnego TNF- α , stosuje się terapię anty-TNF- α . W chwili obecnej rejestrację EMA w RZS posiada 5 inhibitorów TNF- α : infliksymab, adalimumab, golimumab, etanercept oraz certolizumab pegol. Wszystkie substancje uzyskały rejestrację EMA w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym RZS.¹⁷ Mechanizm działania inhibitorów TNF- α polega na wiązaniu rozpuszczalnego i związanego z błonami TNF- α , a przez to – blokowaniu jego interakcji z receptorami p55 i p75. Skutkiem aktywacji tych receptorów jest zapoczątkowanie wewnątrzkomórkowego toru sygnałowego, prowadzącego do proliferacji komórek, zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych lub apoptozy.¹⁸ Ponadto, dzięki wiązaniu dopełniacza, infliksymab i adalimumab stymulują cytotoksyczność zależną od przeciwciał i indukują lizę komórek prezentujących na swej powierzchni TNF, w tym limfocytów T oraz poprzez blokadę cząstek adhezyjnych ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 hamują migrację leukocytów do miejsca zapalenia.¹⁹

Opublikowane zalecenia American College of Rheumatology (ACR) z 2008 r. dotyczące terapii lekami biologicznymi traktują osobno populację pacjentów z wczesnym RZS (<6 miesięcy) oraz pacjentów, u których RZS trwa od co najmniej 6 miesięcy. Zgodnie z zaleceniami ACR:

- W populacji pacjentów z wczesnym RZS zastosowanie inhibitorów TNF-alfa ogranicza się do terapii skojarzonej z metotreksatem u pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas LMPCh i u których aktywność choroby jest wysoka (poziom C dowodów).
- W populacji pacjentów, u których RZS trwa od co najmniej 6 miesięcy terapia anty-TNF powinna być włączona, jeśli:
 - przy niekorzystnych rokowaniach i umiarkowanym nasileniu choroby lub przy ciężkim nasileniu choroby niezależnie od rokowania zawiodła wcześniejsza terapia metotreksatem (monoterapia) (poziom A dowodów).
 - niezależnie od rokowania przy co najmniej umiarkowanym nasileniu choroby zawiodła wcześniejsza terapia sekwencyjna LMPCh lub terapia metotreksatem w skojarzeniu z innymi lekami (poziom A dowodów).²⁰

W zaleceniach ACR inhibitory TNF- α (etanercept, infliksymab, adalimumab) są rekomendowane u chorych, u których leczenie LMPCh innymi niż metotreksat było nieskuteczne.

Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)^{21,22} rekomendują stosowanie adalimumabu, etanerceptu lub infliksymabu jako opcji terapeutycznych u dorosłych chorych:

- z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, u których DAS28 > 5,1 podczas co najmniej dwóch wizyt w odstępie miesiąca;

- którzy byli leczeni dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), w tym metotreksatem.

Inhibitory TNF- α powinny być stosowane w skojarzeniu z metotreksatem, a w przypadku nietolerancji metotreksatu lub przeciwwskazań do jego stosowania, adalimumab i etanercept mogą być podawane w monoterapii. Leczenie inhibitorami TNF- α powinno być kontynuowane w przypadku właściwej odpowiedzi na leczenie w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Odpowiedź na leczenie jest definiowana jako poprawa DAS28 o co najmniej 1,2 punktu.

Zgodnie z zaleceniami NICE, golimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w ciężkiej aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów:

- u chorych leczonych wcześniej lekami modyfikującymi przebieg choroby (w tym metotreksatem), po nieskuteczności tego leczenia;
- u chorych, u których wcześniejsze leczenie innymi LMPCh, w tym inhibitorami TNF- α było nieskuteczne, a u których nie jest możliwe stosowanie rytuksymabu.²³

W chwili obecnej w Polsce w leczeniu RZS zarejestrowanych jest pięć inhibitorów TNF- α : adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol i infliksymab.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anti-TNF- α , uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.²⁴ Dla pacjentów z RZS zaleca się dawkę adalimumabu w wysokości 40 mg podawane co dwa tygodnie w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia. Jeśli pacjent nie zareagował na leczenie w tym okresie, należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana.

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z TNF- α , wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Zalecane dawkowanie polega na podawaniu 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Infliksymab jest chimerycznym, ludzko-mysim, monoklonalnym przeciwciałem w klasie IgG, skierowanym przeciw rozpuszczalnemu i związanemu z błoną komórkową TNF- α . W celu indukcji remisji zaleca się podanie infliksymabu w dawce 3 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 3 mg/kg m.c., a potem następne co 6 do 8 tygodni. Nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6. tygodnia, tj. po podaniu 2 dawek.

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1 κ) o masie 150 kD. Zmniejsza wiązanie TNF- α z receptorem (TNFR) poprzez hamowanie jego aktywności

biologicznej. Działa na rozpuszczalny TNF- α oraz na TNF- α związany z błoną komórkową. Lek stosuje się w postaci roztworu: 50 mg przeciwciała w 0,5 ml rozpuszczalnika, podawanego w iniekcji raz w miesiącu.²⁵

Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF α), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem. Zalecana dawka początkowa certolizumabu u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów 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.

1.1.7 Inhibitory TNF- α w drugiej linii 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 i/lub przeciwwskazań do kontynuowania leczenia przy jego użyciu, powinno się zastosować inny lek biologiczny, rytuksymab, abatacept lub tocilizumab (brak wskazania terapii preferowanej).¹⁴ 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.²⁶ 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.

1.2 Interwencja

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	golimumab
Opatentowane nazwy handlowe	Simponi®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory TNF- α (L04AB06)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Centocor B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden The Netherlands
Data dopuszczenia do obrotu w UE	1.10.2009

Mechanizm działania*

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym w klasie IgG1, wytwarzanym przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA. Konfekcjonowany jest jako roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu SmartJect. Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, w odcieniach bezbarwnym do jasnożółtego. Jeden wstrzykiwacz 0,5 ml zawiera 50 mg golimumabu.

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami. Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF- α ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłónka. W badaniach *in vitro*, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab. Obserwowano poprawę w stężeniu białka C-reaktywnego w porównaniu z grupą placebo i grupy leczonej produktem Simponi®, powodującą znaczące zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowych stężeń interleukiny 6 (IL-6), cząsteczek ICAM-1, metaloproteiny (MMP)-3 oraz czynnika wzrostu komórek śródbłónka naczyniowego (VEGF) w porównaniu z leczeniem kontrolnym. Dodatkowo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zmniejszyło się stężenie TNF- α , oraz u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów zmniejszyło się stężenie interleukiny 8 (IL-8). Zmiany te obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki produktu Simponi® i utrzymywały się do 24. tygodnia włącznie.

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

Wskazania rejestracyjne leku

Reumatoidalne zapalenie stawów:

Produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD – diseasemodifying anti-rheumatic drug), w tym MTX.

dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX.

Łuszczycowe zapalenie stawów:

Produkt Simponi, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa:

Leczenie produktem Simponi powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów lub zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Pacjenci leczeni produktem Simponi powinni otrzymać specjalną Kartę Bezpieczeństwa.

Dawkowanie i sposób podawania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Produkt Simponi należy podawać równocześnie z metotreksatem.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia.

Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach, należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg. Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg.

Pominięta dawka

Jeśli pacjent zapomni wstrzyknąć produkt Simponi w zaplanowanym dniu, pominięta dawka powinna zostać przyjęta, gdy tylko sobie o tym przypomni. Należy poinformować pacjenta, że nie należy wstrzykiwać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy podać zgodnie z następującymi wytycznymi:

- jeśli dawka jest opóźniona o mniej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z pierwotnym miesięcznym schematem dawkowania.
- jeśli dawka jest opóźniona o więcej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie ustalić nowy miesięczny schemat dawkowania, zaczynając od daty tego wstrzyknięcia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek i wątroby

Nie badano stosowania produktu Simponi w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Produkt Simponi nie jest zalecany do stosowania u pacjentów poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania leku

Produkt Simponi należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Simponi po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania jeżeli lekarz zdecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu Simponi zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą podawania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Instrukcje podawania leku.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

-
- Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne.
 - Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem Simponi®. Eliminacja golimumabu może trwać do 5 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem Simponi® należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy. Produktu Simponi® nie należy stosować u pacjentów z istotnymi klinicznie, czynnymi zakażeniami. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie należy zachować szczególną ostrożność, rozważając podanie produktu Simponi®. Pacjentom należy doradzić, aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia. Pacjenci przyjmujący antagonistę TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Pacjentów leczonych produktem Simponi®, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać ścisłemu badaniu oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu Simponi® i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybiczne do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu Simponi® przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Gruźlica

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących produkt Simponi®. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe, np. badanie radiologiczne (zdjęcie) klatki piersiowej, próbę tuberkulinową, badania krwi. Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Bezpieczeństwa pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych

pacjentów lub pacjentów z zaburzoną odpornością. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy, nie można rozpoczynać leczenia produktem Simponi®. Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia produktem Simponi®. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi® musi być podjęte profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z zaleceniami. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi® należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie. Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia lub po leczeniu produktem Simponi®.

WZW typu B

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF, włączając produkt Simponi®, którzy są przewlekłymi nosicielami tego wirusa. W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Pacjentów z ryzykiem wystąpienia zakażenia HBV należy odpowiednio badać w celu wykrycia wcześniejszego zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem Simponi®, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem Simponi® oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Simponi® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Nowotwory

Potencjalny wpływ antagonistów TNF na rozwój nowotworów złośliwych jest nieznan. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę, nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych antagonistami TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub podczas rozważania kontynuacji leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność, gdy bierze się pod uwagę leczenie antagonistami TNF.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Nie badano produktu Simponi® u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Simponi® u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Pacjentów tych należy ściśle kontrolować. Należy przerwać leczenie produktem Simponi® u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło nasilenie istniejących objawów.

Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących TNF, w tym produktu Simponi®, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania antagonistów TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi® u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania. Pacjent wymagający przeprowadzenia operacji podczas leczenia produktem Simponi® musi być bardzo uważnie kontrolowany, czy występują u niego ewentualne zakażenia, oraz należy zastosować u niego odpowiednie działania.

Immunosupresja

Ponieważ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje możliwość, że leczenie antagonistami TNF (włączając produkt Simponi®) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF- α wywołany leczeniem antagonistą TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem Simponi® wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem Simponi®.

Reakcje hematologiczne

Po wprowadzeniu do obrotu produktu pojawiły się doniesienia o pancytopenii, leukopenii, neutropenii, niedokrwistości aplastycznej i trombocytopenii u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF. W badaniach klinicznych przy stosowaniu produktu Simponi® stwierdzano rzadko cytopenię, w tym pancytopenię. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na zmianę składu krwi obwodowej – dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, zasinienie, krwawienia, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Simponi®.

Szczepienia

Pacjenci leczeni produktem Simponi® mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Brak jest dostępnych danych dotyczących reakcji na szczepienie, ryzyka zakażenia lub rozwoju zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących produkt Simponi®.

Reakcje alergiczne

Nie zgłaszano ciężkich alergicznych reakcji niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Simponi® w badaniach klinicznych. Związane z produktem Simponi® reakcje alergiczne niemające charakteru ciężkiego występowały w badaniach klinicznych. Stwierdzano pokrzywkę, skurcz oskrzeli i nadwrażliwość. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Simponi® i rozpocząć właściwe leczenie.

Ciąża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania golimumabu u kobiet w ciąży. Ze względu na hamujące działanie na TNF, golimumab podawany w okresie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój embrionalny, płodowy, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Nie zaleca się stosowania golimumabu u kobiet w ciąży. Golimumab powinien być stosowany w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia golimumabem.

Nie wiadomo, czy golimumab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Wykazano, że golimumab przenika do mleka małą. Biorąc pod

uwagę, że ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, kobiety nie powinny karmić piersią co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu golimumabem.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie badano wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Produkt Simponi® w niewielkim stopniu może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu Simponi® mogą wystąpić zawroty głowy.

1.3 Komparatory

W Polsce leczenie pacjentów z ciężką aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów za pomocą inhibitorów TNF-alfa jest realizowane w ramach programu lekowego.²⁷

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 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. w ramach programu finansowane jest leczenie trzema inhibitorami TNF-alfa: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz rytuksymabem (leczenie kolejnego rzutu).

Pacjent jest kwalifikowany do programu i kolejnych linii leczenia biologicznego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych kwalifikuje do programu pacjentów zgłoszonych do kwalifikacji za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Do programu kwalifikuje się:

1. pacjentów z RZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) wskazanymi w opisie programu przez okres przynajmniej 3 miesięcy (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia).

Okres leczenia metotreksatem, jako jednym z dwóch leków, musi uwzględniać dodatkowo okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego.

- 2) pacjentów z RZS o agresywnym przebiegu choroby, w przypadku RZS 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 w leczeniu lub nietolerancji pierwszoliniowego leku biologicznego;
- 3) pacjentów z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, u których aktywność choroby wyrażona współczynnikiem DAS jest wyższa niż 3,7;
- 4) pacjentów z innymi niż wymienione w pkt 1 – 3 postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS:
 - a) z zapaleniem błony naczyniowej oka,
 - b) z postacią uogólnioną (Zespół Stilla),
 - c) z RZS powikłanym krioglobulinemią,
 - d) z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy mimo leczenia metotreksatem,
 - e) 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, infliximabu i adalimumabu, a w przypadku rytuksymabu do 12 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.

Zasady kwalifikacji do leczenia lekami biologicznymi

- a) Leczeniem pierwszoliniowym w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest inhibitor TNF alfa.
- b) 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.
- c) 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 farmakoterapii niestandardowej. 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.

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.

Dawkowanie

Adalimumab należy podawać w dawce 40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie

Etanercept należy podać:

- 1) dorośli – w dawce 50 mg podskórnym co tydzień;
- 2) 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.

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).

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.

Kryteria ponownego włączenia do programu

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 DAS 28 nie może być mniejsze 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.

Kryteria i warunki zamiany terapii:

- a) Pacjent będący w trakcie terapii przy użyciu leku - inhibitora TNF alfa i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną.
- b) Terapia pierwszoliniowa 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.
- c) Zamiana terapii pierwszoliniowej na terapię inną cząsteczką leku – inhibitora TNF alfa, stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapia wymienioną w terapeutycznym programie zdrowotnym, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:
- d) brak skuteczności stosowania terapii pierwszoliniowej po 3 miesiącach jej stosowania;
- e) wystąpienie nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze;
- f) 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;
- g) 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;
- h) 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:

- a) stwierdzenie ciąży, okres karmienia;

-
- b) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;
 - c) niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA);
 - d) przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 miesięcy;
 - e) przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, odporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia gruźlicze;
 - f) udokumentowana infekcja HIV;
 - g) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;
 - h) stwierdzone choroby demielinizacyjne;
 - i) wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
 - j) stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat;
 - k) 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:

- a) 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, DAS 28 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,
- b) 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),
- c) 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),
- d) 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 DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2),

e) w przypadku zastosowania rytuksymabu brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po 6 miesiącach od podania leku braku zmniejszenia DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2),

f) 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,

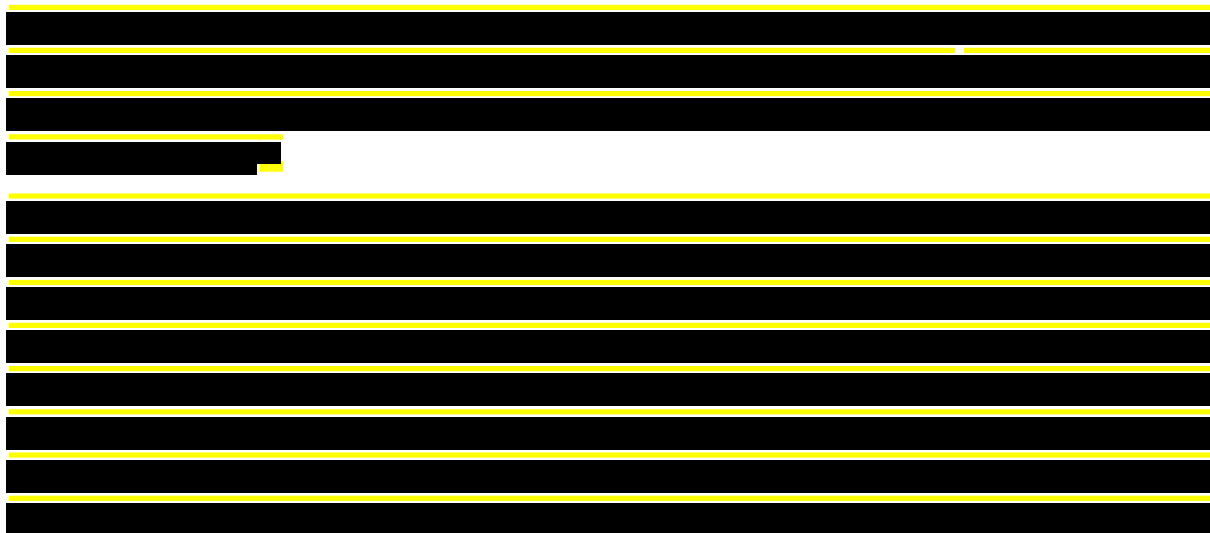
g) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:

- - reakcja alergiczna na lek,
- - zakażenie o ciężkim przebiegu,
- - objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,
- - pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,
- - stwierdzenie choroby nowotworowej.

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

- a) morfologię krwi;
- b) OB;
- c) oznaczenie białka C-reaktywnego;
- d) obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS.

1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Mechanizm działania*

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

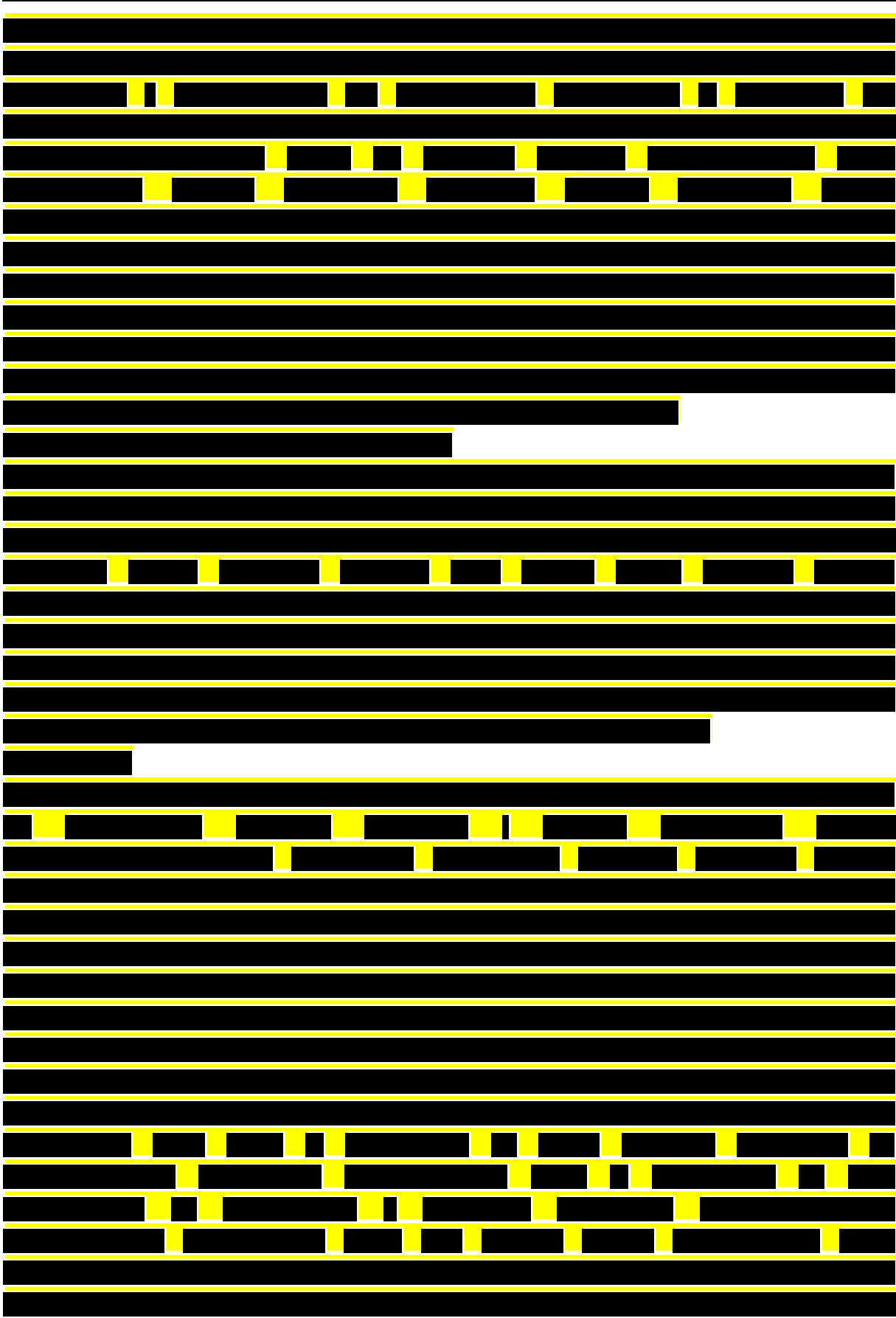
[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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).²⁸

Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadza się najczęściej w oparciu o kryteria odpowiedzi American College of Rheumatology (ACR 20, ACR50, ACR70) lub europejskie kryteria EULAR. Według oceny OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) zarówno kryteria amerykańskie, jak i europejskie kryteria odpowiedzi są równie użyteczne.²⁹

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. Nie ma celowości rutynowego wykonywania badania radiologicznego rąk i stóp częściej niż co 12 miesięcy (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).³⁰

W Polsce lekarze reumatolodzy w ocenie aktywności choroby wykorzystują skalę DAS28 (99%) oraz HAQ (81%). Pozostałe wskaźniki (SDAI, CDAI i DAS) są rzadko wykorzystywane (2–3%).³¹

Kryteria odpowiedzi ACR obejmują następujące kategorie:³²

- 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, mówimy o poprawie wg kryteriów ACR20. W sposób analogiczny definiujemy odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 i ACR70. Odpowiedź ACR20 jest powszechnie uważana za minimalną klinicznie istotną odpowiedź.³³ 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.³⁴

Skuteczność leczenia ocenia się również za pomocą wskaźnika **DAS** (disease activity score) opracowanego przez van der Heijde.³⁵ Wskaźnik DAS jest używany zarówno w formie pełnej, kiedy to 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:³⁶

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

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 4.

Tabela 4. Kryteria odpowiedzi EULAR.

		Zmiana wartości DAS28 w wyniku leczenia		
		>1,2	0,6-1,2	<0,6
Obecna wartość 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. Wisłowska i wsp.)³⁷

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 samooceny chorego dotyczącej zdolności do wykonywania poszczególnych codziennych czynności życiowych w okresie ostatniego tygodnia.³⁸ 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 różnych sfer codziennej aktywności, a są to:

- ubieranie się i mycie,
- poranne wstawanie,
- jedzenie,

-
- chodzenie,
 - higiena osobista,
 - podnoszenie,
 - chwytanie,
 - czynności ruchowe.

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

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.³⁹ Nadżerki oceniane są w skali od 1 do 5 w stawach rąk i od 1 do 10 w stawach stóp. Zwężenie szpary stawowej ocenia się w skali od 1 do 4. Maksymalna liczba nadżerek jaką można stwierdzić u pacjenta wynosi 280 nadżerek (160 w rękach i 120 w stopach) oraz 168 zwężeń (w rękach 120, w stopach 48).

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności (uzyskanie remisji, odpowiedzi na leczenie, wpływ na jakość życia) i bezpieczeństwa zastosowania golimumabu (Simponi®) [REDACTED]

Tabela 5. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli mężczyźni i kobiety (wiek ≥ 18 lat) z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> golimumab 50 mg w skojarzeniu z metotreksatem
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Efekty zdrowotne (O)	<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: ocena aktywności choroby przez lekarza i pacjenta (VAS), ocena sztywności i bolesności stawów (SJC i TJC), ocena bólu (VAS), i stężenie CRP

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 2002-2011 oraz American College of Rheumatology (ACR) – Annual Scientific Meetings z lat 2006-2011.
- 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 ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji poszukiwania baz danych 15.05.2012. 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 [REDACTED].

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.

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

- Badana populacja:
 - dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat) z rozpoznaniem RZS.
- Badana interwencja:
 - golimumab w dawce 50 mg na podanie w terapii łączonej z metotreksatem.

[Redacted text]

- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na:
 - ból i inne objawy choroby,
 - aktywność choroby,
 - progresję choroby,
 - funkcjonowanie pacjentów;
 - bezpieczeństwo leczenia (częstość działań niepożądanych);
 - jakość życia.
- Metodyka badania:

-
- o prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepą próbą) badania kliniczne z randomizacją;

- o [REDACTED]
- [REDACTED]

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- [REDACTED]
- Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją.
- Badania niekontrolowane.
- Badania o okresie obserwacji krótszym niż 12 tygodni (interwencja i komparatory).
- [REDACTED]
- [REDACTED]

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2007), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDACTED] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano dane z wielu publikacji dotyczących często tego samego badania, ale jedynie dane z najnowszych publikacji zostały włączone do opracowania (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania).

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. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.1.6 oraz arkusza Excel 2007.

[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. 5.1.6 oraz arkusza Excel 2007.

[Redacted text block]

4 Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych 3 006 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod kątem zgodności z tematem opracowania. Następnie 124 pełnych tekstów badań zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Spośród tych prac, do opracowania włączono 63 prace opisujących: 5 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dla golimumabu (GO-BEFORE, GO-AFTER, GO-FORWARD, GO-FORTH i Kay2008), [REDACTED]

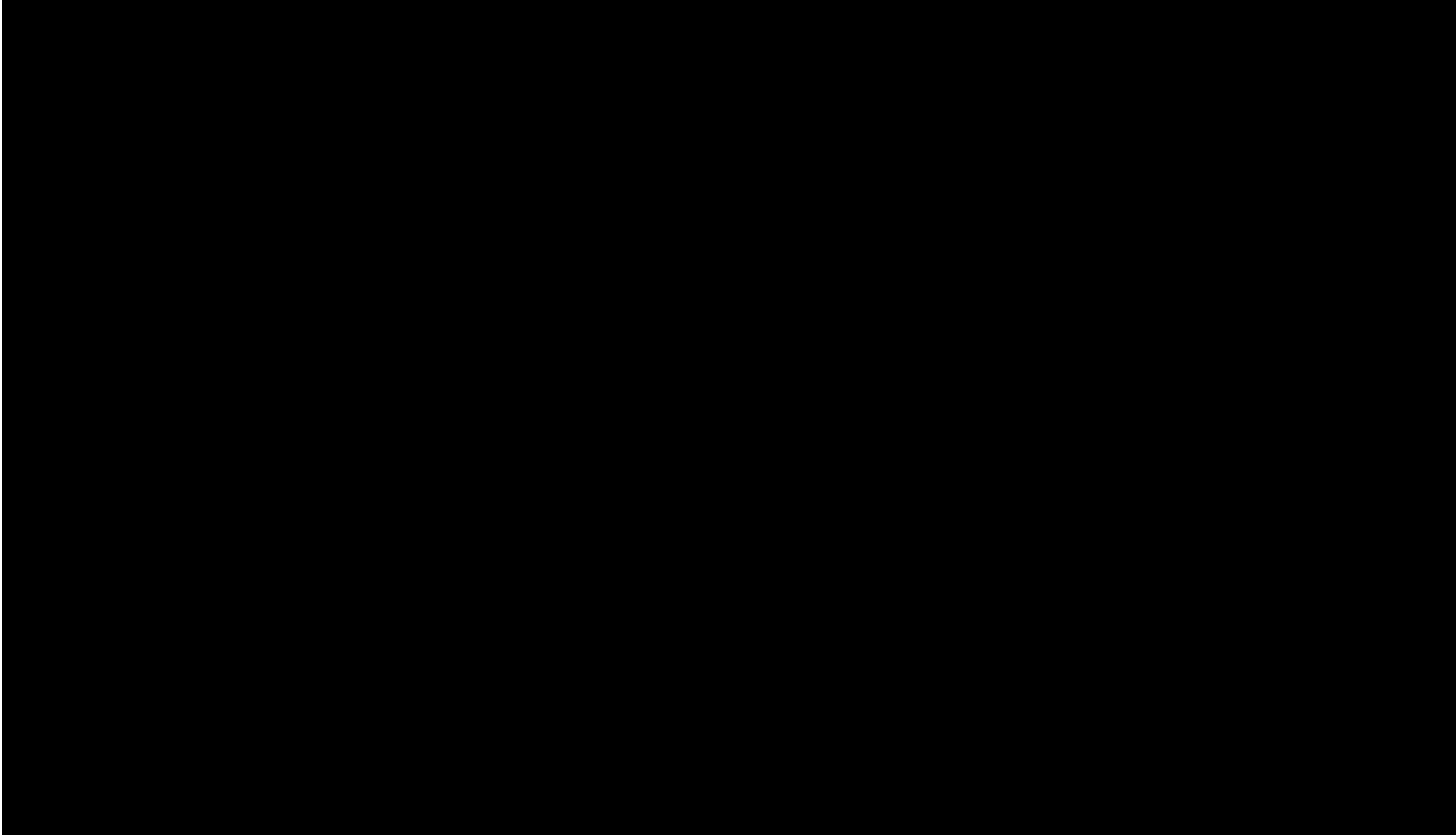
[REDACTED]

Dodatkowo, w toku przeszukiwania książek i abstraktów z konferencji EULAR oraz ACR, zidentyfikowano 100 abstraktów, z których ekstrahowano dane opisujące wymienione wcześniej kontrolowane badania kliniczne. Dodatkowo, dane z publikacji uzupełniono o dane ekstrahowane z dokumentów FDA. Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawia rycina 1.

W toku przeszukiwania baz danych pod kątem opracowań wtórnych zidentyfikowano cztery opracowania spełniające kryteria przeglądu systematycznego piśmiennictwa (praca Oldfield2009, Boyce2010, Singh2011 i Singh2010).

Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami [REDACTED] zakresie selekcji prac.



4.1 Jakość dostępnych badań pierwotnych

4.1.1 Golimumab

Wszystkie pięć zidentyfikowanych badań (GO-BEFORE, GO-AFTER, GO-FORWARD, Kay2008 i GO-FORTH) zostało opisane w pełnych raportach. Dodatkowe dane dotyczące tych badań uzyskano z abstraktów konferencyjnych ACR i EULAR (patrz aneks 2). We wszystkich badaniach kontrolą dla golimumabu było placebo. We wszystkich badaniach z wyjątkiem GO-AFTER i pojedynczych ramion badań GO-BEFORE i GO-FORWARD pacjenci otrzymywali golimumab w skojarzeniu z metotreksatem. Z wyjątkiem badania Kay2008, schemat dawkowania i stosowane dawki golimumabu były takie same, tj. 50 lub 100 mg co 4 tygodnie. W badaniu Kay2008 część pacjentów otrzymywała golimumab w odstępach co 2 tygodnie – wyniki dla tej grupy pacjentów nie były przedmiotem analizy w niniejszym opracowaniu. We wszystkich badaniach golimumab podawano podskórnie. Wszystkie badania przeprowadzono z użyciem metody podwójnie ślepej próby i we wszystkich badaniach z wyjątkiem badania GO-FORTH autorzy opisali szczegółowo proces zaślepienia. W badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER protokoły badania zakładały odpowiednio 24- i 52-tygodniowy okres obserwacji w warunkach podwójnie ślepej próby, niemniej jednak, pacjentów z grupy placebo i z grupy leczonych golimumabem w dawce 50 mg, którzy w 16. tygodniu obserwacji uzyskali <20% zmniejszenie zarówno bolesności, jak i opuchlizny stawów, przydzielono (w warunkach podwójnie ślepej próby) odpowiednio do grup leczonych golimumabem w dawce 50 mg albo golimumabem w dawce 100 mg. Wyniki w 24. tygodniu obserwacji dla pacjentów, którzy po 16. tygodniu spełnili kryteria wczesnego wyjścia, były traktowane tak, jak dla pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie, tj. pacjenci ci mimo uzyskania odpowiedzi na leczenie traktowani byli jako pacjenci, którzy tej odpowiedzi nie uzyskali. W badaniu Kay2008 protokół badania zakładał dołączenie infliksymabu od 20. tygodnia leczenia w grupie placebo (w warunkach badania otwartego). W badaniu GO-BEFORE protokół zakładał 52-tygodniowy okres obserwacji w warunkach podwójnie ślepej próby. W badaniu GO-FORTH, pacjenci którzy w 16. tygodniu mieli mniej niż 20% poprawę w liczbie bolesnych i spuchniętych stawów, zmieniali w sposób podwójnie zaślepiiony leczenie. Pacjenci z grupy placebo otrzymywali od 16. tygodnia golimumab w dawce 50 mg, pacjenci otrzymujący golimumab 50 mg przechodzili do grupy leczonych golimumabem 100 mg. W niniejszej analizie oceniano wyniki dotyczące golimumabu stosowanego w dawce 50 mg, bez uwzględnienia dawki 100 mg. Planowany okres badania w warunkach podwójnie ślepej próby wyniósł 24 tygodnie, pacjenci mieli możliwość kontynuowania leczenia w warunkach otwartych do 3 lat.

Pacjenci włączani do badania byli selekcjonowani na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania szczegółowo opisano w aneksie 4. Badane populacje były heterogenne – badanie GO-BEFORE objęło pacjentów z wczesnym RZS, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem. Badanie

GO-AFTER było z kolei badaniem, które objęło populację wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa. Badania GO-FORWARD i Kay2008 objęły homogeną populację pacjentów po nieskutecznej terapii LMPCh, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. W badaniu GO-FORTH nie podano informacji na temat ewentualnej wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa. W analizie skuteczności przyjęto, że badanie objęło populację pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Z wyjątkiem badań Kay2008 i GO-FORTH, proces randomizacji został opisany i był poprawny. Randomizacja we wszystkich badaniach była skuteczna – badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Jedynie w badaniu GO-FORTH wystąpiły różnice pomiędzy grupami w zakresie czasu trwania choroby i wyjściowego poziomu CRP. W aneksie 5 szczegółowo przedstawiono porównanie wyjściowych parametrów demograficznych i klinicznych.

We wszystkich badaniach opisano odsetek pacjentów oraz przyczyny przerwania badania. Odsetek ten w badaniu GO-FORWARD wyniósł <10%, ale około 15-30% pacjentów zmieniło alokację do grupy terapeutycznej w 16. tygodniu obserwacji. W badaniu GO-BEFORE odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie przed upływem 24. tygodnia obserwacji wyniósł około 5-6%. W badaniu GO-AFTER odsetek pacjentów, którzy przerwali zaplanowany 24-tygodniowy okres badania wyniósł <10% w grupach otrzymujących golimumab i 20% w grupie placebo (głównie z powodu braku skuteczności leczenia). Około 25-45% pacjentów badania GO-AFTER (grupa leczonych placebo i golimumabem 50 mg) spełniło kryteria wczesnego wyjścia. W badaniu Kay2008 odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wahał się w granicach 11-17%. Pierwszą, 16-tygodniową fazę badania GO-FORTH ukończyło około 95% pacjentów. Przyczyny przerwania badania przedstawiono w aneksie 6.

Wszystkie badania przeprowadzono w oparciu o analizę ITT lub zmodyfikowaną analizę ITT, która objęła populację, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu GO-FORTH analiza skuteczności i analiza właściwości farmakologicznych objęła wszystkich randomizowanych pacjentów z wyjątkiem tych, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do badania, nie otrzymali leku i/lub nie mieli oceny skuteczności/właściwości farmakologicznych po randomizacji.

Wszystkie badania były wieloośrodkowe ze stosunkowo liczną próbą – od 172 pacjentów w badaniu Kay2008 do 637 pacjentów w badaniu GO-BEFORE.

Protokoły wszystkich badań zostały szczegółowo opisane i nie uległy zmianie w trakcie ich przeprowadzania.

W wszystkich badaniach szczegółowo opisano zastosowane metody statystyczne. We wszystkich badaniach z wyjątkiem badania GO-FORTH podano uzasadnienie liczebności badanej populacji.

Badania były sponsorowane przez producenta leku, a udział sponsora został wyczerpująco opisany.

Podsumowując, z wyjątkiem publikacji GO-FORTH, jakość wszystkich prac włączonych do opracowania należy ocenić wysoko (4-5 punktów w skali JADAD). Badanie GO-FORTH zostało ocenione na 3 punkty w skali Jadad.

[Redacted content]

[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]

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

4.2 Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań

4.2.1 Golimumab

Analizowana populacja nie była homogeniczna pod względem wyjściowej charakterystyki klinicznej. Spośród pięciu zidentyfikowanych badań dotyczących oceny efektywności klinicznej golimumabu w RZS, trzy badania (GO-FORWARD, GO-FORTH i Kay2008) dotyczyły populacji pacjentów z aktywną postacią RZS, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i u których zawiodło dotychczasowe leczenie LMPCh, w tym metotreksatem. W badaniu GO-FORTH w kryteriach włączenia/wykluczenia nie podano informacji na temat ewentualnej wcześniejszej terapii inhibitorami TNH-alfa, nie mniej charakterystyka demograficzna wskazuje, że badanie objęło populację pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Z pozostałych dwóch badań, jedno (GO-AFTER) dotyczyło populacji leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, a drugie (GO-BEFORE) objęło populację z wczesnym aktywnym RZS, w której nie stosowano wcześniej metotreksatu.

4.2.1.1 Populacja pacjentów leczonych wcześniej lekami biologicznymi

4.2.1.1.1 GO-AFTER

Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby, które przeprowadzono w 10 krajach (Austria, Australia, Kanada, Finlandia, Niemcy, Holandia, Nowa Zelandia, Hiszpania, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone). W badaniu wzięło udział 461 pacjentów z aktywną postacią RZS, leczonych wcześniej co najmniej jednym inhibitorem TNF- α . Pacjenci otrzymywali placebo (n=155), 50 mg golimumabu (n=153) lub 100 mg golimumabu (n=153) co 4 tygodnie. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania przedstawiono w aneksie 4. Pierwsza, zaślepiona faza badania trwała 24 tygodnie. Badanie będzie kontynuowane jako podwójnie zaślepione do 52. tygodnia, a następnie przez 4 lata jako badanie otwarte. Pierwszą fazę badania ukończyło 410 pacjentów. Przyczyny nieukończenia badania przedstawiono w aneksie 6. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź ACR20 w 14. tygodniu badania. Drugorzędownymi punktami końcowymi była odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu, odpowiedź ACR50 i ACR70 w 14. i 24. tygodniu leczenia, DAS28 w 14. i 24. tygodniu, DAS28 odpowiedź, DAS28 remisja i zmęczenie na skali FACIT-F w 14. i 24. tygodniu. W 16. tygodniu pacjenci, którzy uzyskali poprawę w liczbie bolesnych i opuchniętych stawów mniejszą niż 20%, otrzymywali terapię ratunkową, tj. zmieniali leczenie z placebo na golimumab 50 mg i z golimumabu 50 mg na golimumab 100 mg.

4.2.1.2 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po nieskutecznej terapii LMPCh

4.2.1.2.1 Kay2008

Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby. Do badania zakwalifikowano pacjentów z aktywną postacią RZS pomimo doustnego lub pozajelitowego leczenia MTX (kryteria włączenia do badania, patrz aneks 4). Pacjenci byli randomizowani do 5 grup: golimumab 50 mg co 4 tygodnie, golimumab 50 mg co 2 tygodnie, golimumab 100 mg co 4 tygodnie i golimumab 100 mg co 2 tygodnie lub placebo. We wszystkich grupach pacjenci kontynuowali leczenie metotreksatem. Aktywną fazę badania (52 tygodnie) ukończyło 129 pacjentów. Przyczyny nieukończenia przedstawiono w aneksie 6. Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 w 16. tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 i ACR70 w 16. tygodniu, DAS28, ACR-N w 16. tygodniu oraz odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w 52. tygodniu. Badanie trwało 52 tygodnie, przy czym od 20. tygodnia badanie miało charakter otwarty, a pacjenci z grupy placebo otrzymywali infliksymab w dawce 3 mg/kg masy ciała, natomiast pacjenci z grupy golimumabu 50 i 100 kontynuowali leczenie golimumabem. Pacjentom, którzy otrzymywali iniekcje golimumabem co 2 tygodnie, zwiększono przerwę do 4 tygodni, natomiast pacjenci, którzy otrzymywali iniekcje co 4 tygodnie pozostali przy tej samej częstotliwości. Pacjenci z grupy golimumabu nie znali wielkości dawki przyjmowanego leku do końca badania.

4.2.1.2.2 GO-FORWARD

Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby, które przeprowadzono w 60 ośrodkach w Argentynie, Australii, Kanadzie, Chile, Niemczech, Meksyku, Nowej Zelandii, Polsce, Korei Pd., Tajwanie, USA i na Węgrzech. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania golimumabu w dawkach 50 mg i 100 mg, stosowanych samodzielnie albo z metotreksatem, u dorosłych pacjentów z aktywną postacią RZS, rozpoznaną wg kryteriów ACR, którzy wcześniej poddani byli terapii metotreksatem. Pacjentów spełniających kryteria włączenia (patrz aneks 4) randomizowano w stosunku 3:3:2:2 do grupy otrzymujących placebo i metotreksat (grupa 1), do grupy otrzymujących golimumab w dawce 100 mg w iniekcji podskórnej co 4 tygodnie (grupa 2), do grupy otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w iniekcji podskórnej co 4 tygodnie i metotreksat (grupa 3) oraz do grupy otrzymujących golimumab w dawce 100 mg w iniekcji podskórnej co 4 tygodnie i metotreksat (grupa 4). Planowany okres badania w warunkach podwójnie ślepej próby wynosił 24 tygodnie, przy czym po 16 tygodniach badania, pacjenci z grupy 1., 2. i 3., którzy spełnili kryteria

wczesnego wyjścia (pacjenci, u których nastąpiła <20% poprawa sztywności i bolesności stawów – SJC i TJC) byli leczeni odpowiednio golimumabem w dawce 50 mg i metotreksatem, golimumabem w dawce 100 mg i metotreksatem, golimumabem w dawce 100 mg i metotreksatem w warunkach podwójnie zaślepionej próby. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres badania byli kwalifikowani do dalszego leczenia golimumabem w warunkach otwartej próby, przez dodatkowy okres do 5 lat.

Pierwszorzędowym, złożonym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR20 w 14. tygodniu badania oraz zmiana oceny stanu zdrowia pacjenta przy pomocy HAQ w 24. tygodniu badania.

Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie według kryteriów ACR50, ACR70, ACR90 oraz ocena remisji wg DAS28.

Analizę danych dotyczących skuteczności leczenia przeprowadzono w oparciu o analizę populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT – ang. *intention-to-treat*), do której włączono wszystkich randomizowanych pacjentów. Do analizy bezpieczeństwa leczenia włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Ogółem do badania włączono 444 pacjentów – 133 w grupie otrzymujących placebo i metotreksat, 133 w grupie otrzymujących golimumab w dawce 100 mg, 89 w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg i metotreksat oraz 89 w grupie otrzymujących golimumab w dawce 100 mg i metotreksat. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej – patrz aneks 5. Zaplanowanego 24-tygodniowego okresu badania nie ukończyło 36,84%, 29,32%, 17,98%, 21,35% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymujących placebo i metotreksat, w grupie otrzymujących golimumab w dawce 100 mg, w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg i metotreksat oraz w grupie otrzymujących golimumab w dawce 100 mg i metotreksat – patrz aneks 6.

4.2.1.2.3 GO-FORTH

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badanie objęło populację japońskich pacjentów z aktywnym RZS pomimo leczenia metotreksatem. Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania randomizowano w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących odpowiednio: golimumab w dawce 50 mg, golimumab w dawce 100 mg lub placebo. Golimumab podawano podskórnie raz na 4 tygodnie. Dodatkowo wszyscy pacjenci przyjmowali metotreksat. Planowany okres badania w warunkach podwójnie ślepej próby wyniósł 24 tygodnie, pacjenci mieli możliwość kontynuowania leczenia w warunkach otwartych do 3 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 w tygodniu 14. Ponadto w badaniu oceniano odpowiedź na leczenie

wg kryteriów ACR50 i ACR70, zmianę aktywności choroby wg DAS28, odpowiedź na leczenie i remisję wg DAS28, zmianę ACR-N, HAQ-DI, jak również bezpieczeństwo i zmiany widoczne na RTG.

Randomizowano 269 pacjentów, z czego leczeniu poddano 261. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej, za wyjątkiem czasu trwania choroby i wyjściowego poziomu CRP – aneks 5. Badanie ukończyło 247 pacjentów (94 %) – aneks 6.

4.2.1.3 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

4.2.1.3.1 GO-BEFORE

Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby, które przeprowadzono w 90 ośrodkach we Włoszech, Austrii, Belgii, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Ukrainie, Wielkiej Brytanii, Węgrzech, Filipinach, Argentynie, Chile, Meksyku, Indiach, Malezji, Singapurze, Korei, Tajwanie, Tajlandii, Australii, Kanadzie, USA i Nowej Zelandii. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania golimumabu w dawkach 50 i 100 mg, stosowanych samodzielnie albo z metotreksatem u dorosłych pacjentów z aktywną postacią RZS, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem. Pacjentów spełniających kryteria włączenia (patrz aneks 4) randomizowano w stosunku 1:1:1:1 do grupy otrzymujących placebo i metotreksat (grupa 1), do grupy otrzymujących golimumab w dawce 100 mg w iniekcji podskórnej co 4 tygodnie (grupa 2), do grupy otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w iniekcji podskórnej co 4 tygodnie i metotreksat (grupa 3) oraz do grupy otrzymujących golimumab w dawce 100 mg w iniekcji podskórnej co 4 tygodnie i metotreksat (grupa 4). Planowany okres badania w warunkach podwójnie ślepej próby wynosił 52 tygodnie. Dostępne wyniki dotyczą 24. tygodnia obserwacji. W 28. tygodniu obserwacji pacjenci spełniający kryteria wczesnego wyjścia (z <20% poprawą wyników TJC i SJC) otrzymają leczenie inne niż otrzymywali w grupie, do której byli randomizowani, z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Po zakończeniu fazy zaślepienia badania zaplanowano kolejny etap, prowadzony w warunkach otwartej, niekontrolowanej próby przez okres do 4 lat.

Pierwszorzędownym punktem końcowym obserwacji jest porównanie odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR50 w 24. tygodniu badania, pomiędzy grupą 3. i 4. a grupą 1., pomiędzy grupą 1. i 3. oraz pomiędzy grupą 1. i 4. Innymi punktami końcowymi obserwacji są: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie według kryteriów ACR20, ACR70, ACR90, odpowiedź uzyskana przy pomocy skali numerycznej ACR (ACR-N), ocena aktywności choroby przy pomocy skali DAS28 (ESR, CRP) oraz ocena jakości życia przy pomocy HAQ.

Analizę danych dotyczących skuteczności leczenia przeprowadzono w oparciu o analizę populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT – ang. *intention-to-treat*), do której włączono wszystkich randomizowanych pacjentów. Do analizy bezpieczeństwa leczenia włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Ogółem do badania włączono 637 pacjentów, w tym 160 w grupie, w której pacjentom podawano placebo i metotreksat (grupa 1), 159 w grupie leczonych golimumabem w dawce 100 mg (grupa 2), 159 leczonych golimumabem w dawce 50 mg i metotreksatem (grupa 3), 159 leczonych golimumabem w dawce 100 mg i metotreksatem (grupa 4). Wszystkim pacjentom golimumab podawano co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej – patrz aneks 5. Większość pacjentów (93,8%, 93,1%, 94,3%, 95,0% odpowiednio w grupie 1., 2., 3. i 4.) ukończyła 24-tygodniowy okres badania – patrz aneks 6.

[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3 Analiza wyników opracowań wtórnych

Zidentyfikowano cztery opracowania spełniające kryteria systematycznego przeglądu piśmiennictwa, w którym oceniono zastosowanie golimumabu w terapii RZS.

4.3.1 Oldfield2009

W zidentyfikowanym opracowaniu obok farmakologicznych właściwości golimumabu przedstawiono wyniki badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zastosowania golimumabu w ZZSK, łuszczycowym zapaleniu stawów i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Dane dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa golimumabu w wyżej wymienionych jednostkach chorobowych zidentyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach Medline, EMBASE oraz AdisBase. Dodatkowe piśmiennictwo zidentyfikowano w oparciu o referencje w zidentyfikowanym wcześniej piśmiennictwie. Autorzy nie przedstawili szczegółowej strategii poszukiwania piśmiennictwa. Autorzy zidentyfikowali i włączyli do przeglądu 5 kontrolowanych badań klinicznych III fazy, w tym trzy dotyczące terapii RZS – badania: GO-FORWARD, GO-BEFORE i GO-AFTER. Autorzy opracowania nie przeprowadzili krytycznej oceny zidentyfikowanych dowodów, ale ograniczyli się do ogólnego przedstawienia głównych wyników badania. Prezentowane w cytowanym opracowaniu wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącej wyników ekstrahowanych z badań GO-FORWARD, GO-BEFORE i GO-AFTER.

4.3.2 Boyce2010

Celem opracowania był przegląd literatury dotyczącej zastosowania golimumabu w terapii RZS, ŁZS i ZZSK. Dane zidentyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane m.in. w bazach PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov. Autorzy zidentyfikowali i włączyli do przeglądu siedem badań klinicznych, w tym 5 badań dotyczyło zastosowania golimumabu u pacjentów z RZS (w 4 z nich golimumab podawano podskórnie, w 1 dożylnie), po jednym badaniu dotyczącym ŁZS i ZZSK. Autorzy opracowania oprócz omówienia właściwości farmakokinetycznych

i farmakologicznych golimumabu, przedstawili wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania golimumabu w RZS, ŁZS i ZZSK. Wyniki dotyczące RZS pokrywają się z tymi prezentowanymi w niniejszym opracowaniu.

Golimumab wydaje się być alternatywą dla innych inhibitorów TNF- α stosowanych zarówno jako terapia inicjująca, jak i drugiego rzutu w ZZSK i ŁZS. Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest alternatywą dla terapii innymi inhibitorami TNF- α w RZS. Dodatkowe badania kliniczne, obserwacyjne, a także długoterminowa ocena bezpieczeństwa, pozwolą na dokładniejszą ocenę zastosowania golimumabu w terapii RZS, ŁZS i ZZSK.

Według autorów opracowania, golimumab w skojarzeniu z metotreksatem wydaje się bardziej skuteczny od placebo w terapii RZS, natomiast golimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem wydaje się bardziej skuteczny od placebo w terapii ŁZS i ZZSK. Zaletą golimumabu jest niewątpliwie sposób i częstość dawkowania (podskórnie, co 4 tygodnie). Autorzy wyrazili potrzebę porównania golimumabu z innymi inhibitorami TNF- α poprzez dodatkowe badania kliniczne.

4.3.3 Singh2010

Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami modyfikującymi terapię lub biologicznymi) do placebo (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami modyfikującymi terapię lub biologicznymi) w randomizowanych lub quasi-randomizowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z RZS. Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), OVID MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Science Citation Index (Web of Science) oraz bazę Current Controlled Trials. Na podstawie tytułu i abstraktu zidentyfikowano 187 prac. Do przeglądu włączono 4 randomizowane badania kliniczne (Emery2009 „GO-BEFORE”, Kay2008, Keystone2009, Smolen2009) przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Włączone badania objęły populację 1714 pacjentów, w tym 1231 pacjentów otrzymywało golimumab, a 483 pacjentów – placebo.

436 pacjentów otrzymywało golimumab 50 mg co 4 tygodnie w skojarzeniu z metotreksatem, 292 otrzymywało golimumab 100 mg co 4 tygodnie w skojarzeniu z metotreksatem, 34 pacjentów otrzymywało golimumab 100 mg co 2 tygodnie w skojarzeniu z metotreksatem i 34 pacjentów otrzymywało 50 mg golimumabu co 2 tygodnie w skojarzeniu z metotreksatem. Autorzy przeglądu wykonali ocenę skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z placebo.

Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem stosowany zgodnie z zaleceniami FDA (50 mg co 4 tygodnie) istotnie w porównaniu z placebo zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi ACR20/50/70 i DAS28 w 5.-6. miesiącu obserwacji. Istotnie więcej

pacjentów przyjmujących golimumab uzyskało remisję choroby w porównaniu z placebo. Zaobserwowano również zmniejszenie niepełnosprawności w porównaniu do terapii placebo. Golimumab podawany w dawce 50 mg co 4 tygodnie w skojarzeniu z metotreksatem wiązał się z porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto istotnie mniej pacjentów w porównaniu z placebo przerywało badanie, m.in. z powodu braku efektu terapeutycznego. Pomimo że żadne z badań włączonych do przeglądu nie oceniało bezpieczeństwa jako pierwszorzędowego punktu końcowego, golimumab 50 mg co 4 tygodnie nie zwiększał ryzyka wystąpienia infekcji, poważnych infekcji, gruźlicy, infekcji płuc, raka lub zgonu. Odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu działań niepożądanych był porównywalny pomiędzy grupami.

Podobne wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zaobserwowano wśród pacjentów przyjmujących golimumab w dawkach niezarejestrowanych przez FDA, z kilkoma wyjątkami, gdzie różnice były istotne statystycznie w przypadku dawkowania zarejestrowanego i nieistotne statystycznie w przypadku dawkowania niezarejestrowanego. Należy mieć na uwadze znacznie mniejszy rozmiar próby w przypadku dawek niezarejestrowanych, będący przyczyną błędów typu II. Ponadto, wszystkie badania włączone do przeglądu były badaniami o stosunkowo krótkim okresie obserwacji, stąd ewentualne działania niepożądane wynikające z długoterminowej terapii są jak dotąd nieznanne. Kolejnym istotnym ograniczeniem był brak kompletnych wyników RTG.

Według autorów przeglądu golimumab w dawce 50 mg w skojarzeniu z metotreksatem zmniejsza aktywność choroby ocenianą wg DAS28 i ACR20/50/70, co potwierdza dotychczasowe wnioski dotyczące efektywności golimumabu w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu RZS.

Odsetek pacjentów leczonych golimumabem w skojarzeniu z metotreksatem uzyskujących odpowiedź ACR50 jest porównywalny z odsetkiem raportowanym w przeglądach systematycznych dotyczących innych anty-TNF- α , w tym etanerceptu,⁴⁰ infliksimabu,⁴¹ adalimumabu⁴² i innych dopuszczonych do obrotu leków biologicznych, takich jak rituksimab⁴³ i abatacept⁴⁴.

W związku z brakiem dostępnych porównań bezpośrednich, można sądzić, że skuteczność golimumabu jest zbliżona do innych leków biologicznych stosowanych w RZS. Terapia golimumabem w skojarzeniu z metotreksatem istotnie zmniejszała stopień niepełnosprawności pacjenta oceniany za pomocą kwestionariusza HAQ w porównaniu do terapii placebo z metotreksatem. Analiza wykazała, że bezpieczeństwo krótkoterminowej terapii golimumabem w zarejestrowanej dawce wydaje się akceptowalne i zbliżone do terapii innymi inhibitorami TNF. Wg autorów przeglądu, golimumab w skojarzeniu z metotreksatem wydaje się stanowić nową możliwość terapeutyczną u pacjentów z RZS, u których zawiodło leczenie tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby lub inhibitorami TNF, lub pacjentów

nieleczonych nigdy LMPCh. Ponadto, ze względu na schemat dawkowania (co 4 tygodnie) golimumab może być opcją dla pacjentów, u których częstsze iniekcje podskórne są niewskazane i/lub u tych, u których zawiodło leczenie metotreksatem lub inhibitorami TNF.

4.3.4 Singh2011

Celem przeglądu była ocena bezpieczeństwa terapii lekami biologicznymi (etanerceptem, adalimumabem, infliksimabem, 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, infliksimabem, rytuksymabem, tocilizumabem, a stosowanie anakinry wiązało się z istotnie rzadszym występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią certolizumabem pegol, etanerceptem i infliksymabem.

Pacjenci stosujący abatacept istotnie rzadziej niż pacjenci przyjmujący infliksymab i tocilizumab zapadali na poważne infekcje. Stosowanie certolizumabu pegol było związane z częstszym występowaniem poważnych infekcji w porównaniu z etanerceptem, adalimumabem, abataceptem, anakinrą, golimumabem, infliksymabem i rytuksymabem. Cztery leki biologiczne, abatacept, adalimumab, etanercept i golimumab wiązały się z istotnie rzadszym niż infliksymab 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.

Tabela 6. Golimumab 50 mg co 4 tygodnie + metotreksat vs placebo + metotreksat.

Punkt końcowy	Liczba włączonych badań	Liczba pacjentów	Metoda statystyczna	Wynik analizy
ACR20 (14-24 tydzień)	4	919	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,53 (1,23; 1,91)
ACR50 (14-24 tydzień)	4	919	RR (M-H, Random, 95% CI)	2,57 (1,34; 4,94)
ACR70 (14-24 tydzień)	4	919	RR (M-H, Random, 95% CI)	2,80 (1,31; 5,98)
Dobra odpowiedź EULAR (14-24 tydzień)	4	919	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,47 (1,15; 1,89)
DAS niska aktywność choroby (14-16 tydzień)	2	378	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,64 (1,15; 2,34)
Remisja DAS (14-24 tydzień)	4	919	Risk Difference (M-H, Random, 95% CI)	0,10 (0,06; 0,14)
HAQ zmiana \geq 0,22 (14 tydzień)	1	222	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,79 (1,38; 2,31)
Zmiana HAQ (14 tydzień)	1	222	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0,25 (-0,29; -0,21)
HAQ (14 tydzień)	1	308	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0,20 (-0,25; -0,15)
Zmiana DAS28 (16 tydzień)	1	70	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1,1 (-1,69; -0,51)
Działania niepożądane (16-24 tydzień)	4	918	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,05 (0,93; 1,18)
Poważne działania niepożądane (16-24 tydzień)	4	918	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,05 (0,62; 1,78)
Infekcje (16-24 tydzień)	4	918	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,03 (0,84; 1,25)
Poważna infekcja (16-24 tydzień)	4	918	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,06 (0,40; 2,86)
Gruźlica (16-24 tydzień)	4	918	RR (M-H, Random, 95% CI)	3,04 (0,12; 74,01)
Infekcja płuc (16-24 tydzień)	2	625	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,97 (0,55; 1,70)
Rak (16-24 tydzień)	4	918	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,81 (0,16; 4,18)
Przerwanie badania z każdej przyczyny (14-24 tydzień)	4	917	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,50 (0,31; 0,81)
Przerwanie badania z powodu działań niepożądanych (14-16 tydzień)	3	599	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,56 (0,24; 1,29)
Przerwanie badania z powodu nieskuteczności terapii (14-16 tydzień)	3	599	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,43 (0,15; 1,21)
Zgony (24-52 tydzień)	4	917	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,02 (0,11; 9,71)

Tabela 7. Golimumab 50 mg co 2 tygodnie + metotreksat vs placebo + metotreksat.

Punkt końcowy	Liczba włączonych badań	Liczba pacjentów	Metoda statystyczna	Wynik analizy
ACR20 (16 tydzień)	1	69	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,35 (0,78; 2,33)
ACR50 (16 tydzień)	1	69	RR (M-H, Random, 95% CI)	4,12 (0,94; 18,01)
ACR70 (16 tydzień)	1	69	RR (M-H, Random, 95% CI)	11,31 (0,65; 197,06)
Dobra odpowiedź EULAR (16 tydzień)	1	69	RR (M-H, Random, 95% CI)	2,57 (0,54; 12,38)
DAS niska aktywność choroby (16 tydzień)	1	70	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,31 (0,75; 2,27)
Remisja DAS (16 tydzień)	1	69	Risk Difference (M-H, Random, 95% CI)	9,26 (0,52; 165,65)
Zmiana DAS28 (16 tydzień)	1	69	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0,90 (-1,52; -0,28)
Działania niepożądane (20 tydzień)	1	66	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,88 (0,69; 1,12)
Poważne działania niepożądane (20 tydzień)	1	66	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,59 (0,28; 8,93)
Infekcje (20 tydzień)	1	66	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,49 (0,21; 1,13)
Poważna infekcja (20 tydzień)	1	66	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,06 (0,07; 16,28)
Gruźlica (20 tydzień)	1	66	RR (M-H, Random, 95% CI)	-
Rak (20 tydzień)	1	66	RR (M-H, Random, 95% CI)	3,18 (0,13; 75,38)
Przerwanie badania z każdej przyczyny (16 tydzień)	1	69	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,03 (0,37; 2,88)
Przerwanie badania z powodu działań niepożądanych (16 tydzień)	1	69	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,03 (0,22; 4,75)
Przerwanie badania z powodu nieskuteczności terapii (16 tydzień)	1	69	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,34 (0,04; 3,14)
Zgony (52 tydzień)	1	69	RR (M-H, Random, 95% CI)	-

Tabela 8. Golimumab 50 mg co 4 tygodnie + metotreksat vs placebo + metotreksat.

Punkt końcowy	Liczba włączonych badań	Liczba pacjentów	Metoda statystyczna	Wynik analizy
ACR20 (14-24 tydzień)	4	1422	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,57 (1,24; 2,00)
ACR50 (14-24 tydzień)	4	1422	RR (M-H, Random, 95% CI)	2,51 (1,30; 4,84)
ACR70 (14-24 tydzień)	4	1422	RR (M-H, Random, 95% CI)	2,66 (1,16; 6,09)
Dobra odpowiedź EULAR (14-24 tydzień)	4	1422	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,45 (1,17; 1,81)
DAS niska aktywność choroby (14-16 tydzień)	2	633	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,71 (1,22; 2,38)
Remisja DAS (14-24 tydzień)	4	1422	Risk Difference (M-H, Random, 95% CI)	6,00 (1,52; 23,64)
HAQ zmiana $\geq 0,22$ (14 tydzień)	1	311	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,83 (1,45; 2,32)
Zmiana HAQ (14 tydzień)	1	311	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0,25 (-0,28; -0,22)
HAQ (14 tydzień)	1	461	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0,20 (-0,25; -0,15)
Zmiana DAS28 (16 tydzień)	1	172	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1,1 (-1,53; -0,67)
Działania niepożądane (16-24 tydzień)	4	1418	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,04 (0,97; 1,12)
Poważne działania niepożądane (16-24 tydzień)	4	1418	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,09 (0,54; 2,18)
Infekcje (16-24 tydzień)	4	1418	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,97 (0,82; 1,16)
Poważna infekcja (16-24 tydzień)	4	1418	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,31 (0,57; 2,97)
Gruźlica (16-24 tydzień)	4	1418	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,52 (0,06; 37,08)
Infekcja płuc (16-24 tydzień)	2	936	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,25 (0,79; 1,99)
Rak (16-24 tydzień)	4	1418	RR (M-H, Random, 95% CI)	1,17 (0,35; 3,95)
Przerwanie badania z każdej przyczyny (14-24 tydzień)	4	1419	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,57 (0,40; 0,82)
Przerwanie badania z powodu działań niepożądanych (14-16 tydzień)	3	942	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,54 (0,28; 1,07)
Przerwanie badania z powodu nieskuteczności terapii (14-16 tydzień)	3	1247	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,40 (0,16; 0,97)
Zgony (24-52 tydzień)	4	1419	RR (M-H, Random, 95% CI)	0,69 (0,05; 9,73)

4.4 Analiza wyników badań pierwotnych

4.4.1 Skuteczność leczenia w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa

4.4.1.1 Odpowiedź ACR20

4.4.1.1.1 Golimumab

4.4.1.1.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po nieskutecznej terapii LMPCh

Odpowiedź na leczenie w 12.-16. tygodniu oceniana według kryteriów ACR20 była pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu GO-FORWARD, GO-FORTH oraz Kay2008. W badaniu GO-FORWARD odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 55% i 33%; $p < 0,001$) – patrz tabela 9.

W badaniu Kay2008 nie zaobserwowano istotnej różnicy w odpowiedzi według kryteriów ACR20 w 16. tygodniu obserwacji w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 60% i 37%, $p = 0,06$) – tabela 9.

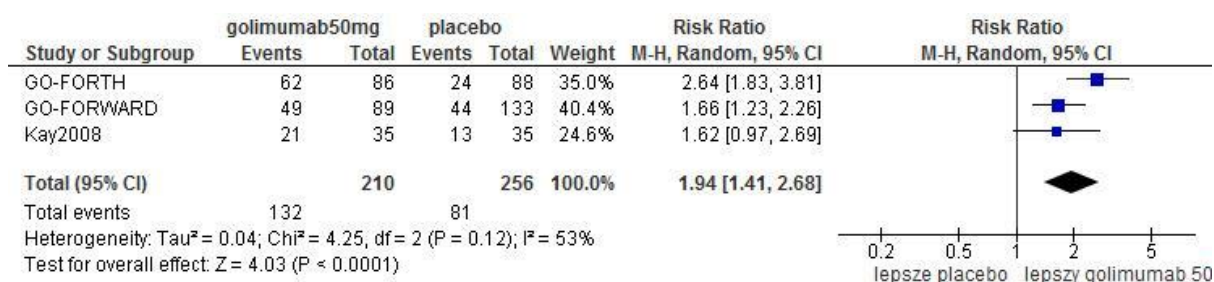
W badaniu GO-FORTH odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 72,1% i 27,3%; $p < 0,001$) – patrz tabela 9.

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ACR20 w 14.-16. tygodniu obserwacji w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg jest niemal 2-krotnie wyższe w stosunku do grupy leczonych placebo (RR=1,94; 95% CI: 1,41; 2,68) – patrz rycina 2.

Tabela 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-FORWARD	89	49 (55,1)	133	44 (33,1)	1,66 (1,23; 2,26)	0,001	4,6 (2,9; 11,2)
Kay2008	35	21 (60,0)	35	13 (37,1)	1,62 (0,97; 2,69)	0,06	-
GO-FORTH	86	62 (72,1)	88	24 (27,3)	2,64 (1,83; 3,81)	<0,001	2,2 (1,3; 4,4)
Metaanaliza (random model)					1,94 (1,41; 2,68)	<0,001	3,4 (1,9; 7,7)

Rycina 2. Golimumab 50 mg vs placebo – odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14.-16. tygodniu – metaanaliza.



W badaniu GO-FORWARD odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 60% i 28%; $p < 0,001$) – patrz tabela 10.

W badaniu GO-FORTH odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 73,9% i 33,0%) – patrz tabela 10.

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ACR20 w 24. tygodniu obserwacji w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg jest ponad 2-krotnie wyższe w stosunku do grupy leczonych placebo (RR=2,19; 95% CI: 1,74; 2,75) – patrz rycina 3.

Tabela 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-FORWARD	89	53 (59,6)	133	37 (27,8)	2,14 (1,55; 2,96)	<0,001	3,2 (1,8; 6,5)
GO-FORTH	88	65 (73,9)	88	29 (33)	2,24 (1,62; 3,10)	<0,001	2,4 (1,4; 4,9)
Metaanaliza (fixed model)					2,19 (1,74; 2,75)	<0,001	2,8 (1,9; 4,5)

Rycina 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo – metaanaliza.

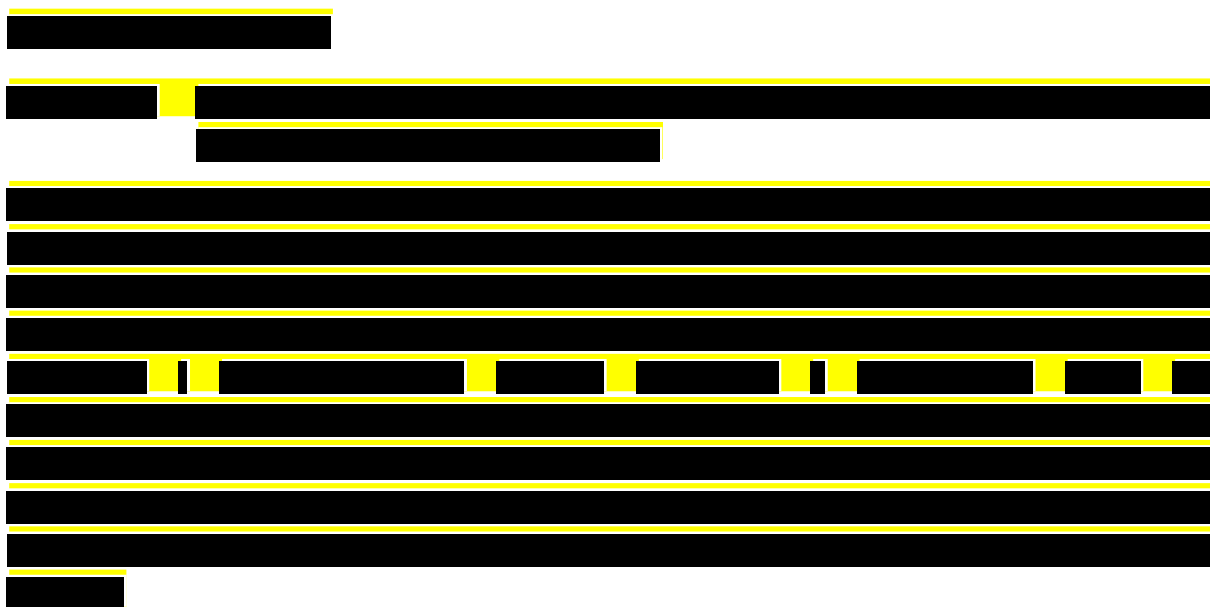


4.4.1.1.2 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu badania GO-BEFORE był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 62% i 49%; p=0,03) – patrz Tabela 11.

Tabela 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-BEFORE	159	98 (61,6)	160	79 (49,4)	1,25 (1,02; 1,52)	0,03	8,1 (3,9; 101,3)



Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-BEFORE	159	98 (61,6)	160	79 (49,4)	1,25 (1,02; 1,52)	0,03	8,1 (3,9; 101,3)

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

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

[Large redacted block]

[Redacted text]

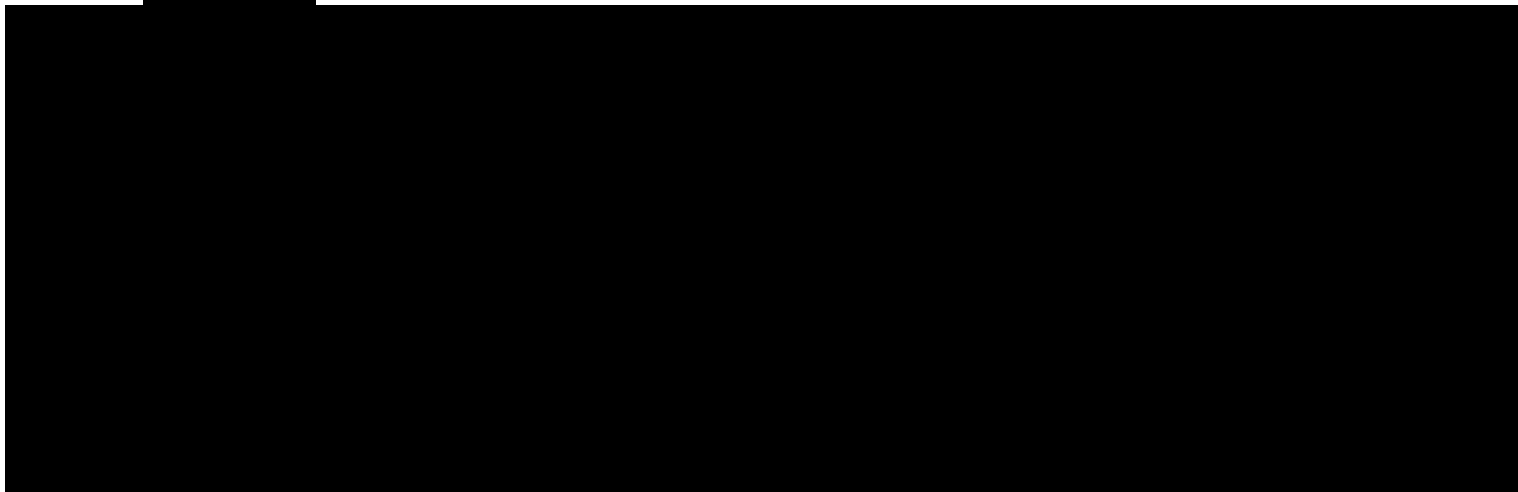
[Redacted text]

* Dane z clinicaltrials.gov

[Redacted text block]

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

[Redacted text line]



[Redacted text line]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4.4.1.2 Odpowiedź ACR50

4.4.1.2.1 Golimumab

4.4.1.2.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po nieskutecznej terapii LMPCh

Odpowiedź na leczenie w 14.-16. tygodniu była oceniana według kryteriów ACR50 w badaniach GO-FORWARD, GO-FORTH oraz Kay2008. We wszystkich trzech badaniach odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela 19. Metaanaliza wyników wszystkich trzech badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ACR20 w 14.-16. tygodniu obserwacji w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg jest ponad 4-krotnie wyższe w stosunku do grupy leczonych placebo (RR=4,31; 95% CI: 2,79; 6,64) – patrz rycina 9.

* W badaniach Fleischmann 2011 i Keystone 2011 nie raportowano pomiarów na skali VAS.

Tabela 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-FORWARD	89	31 (34,8)	133	13 (9,8)	3,56 (1,98; 6,42)	<0,001	4 (2,8; 7,2)
Kay2008	35	13 (37,1)	35	2 (5,7)	6,50 (1,58; 26,71)	0,009	3,2 (2,0; 7,3)
GO-FORTH	86	37 (43)	88	8 (9,1)	4,73 (2,34; 9,57)	<0,001	2,9 (1,3; 8,2)
Metaanaliza (fixed model)					4,31 (2,79; 6,64)	<0,001	3,4 (2,0; 6,2)

Rycina 9. Golimumab 50 mg vs placebo – odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14.-16. tygodniu – metaanaliza.



W badaniu GO-FORWARD i GO-FORTH odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz Tabela 20.

Metaanaliza wyników obu badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ACR20 w 24. tygodniu obserwacji w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg jest ponad 2,5-krotnie wyższe w stosunku do grupy leczonych placebo (RR=2,78; 95% CI: 1,91; 4,06) – patrz rycina 10.

Tabela 20. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo – metaanaliza.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-FORWARD	89	33 (37,1)	133	18 (13,5)	2,74 (1,65; 4,55)	<0,001	4,2 (2,1; 11,4)
GO-FORTH	86	36 (41,9)	88	13 (14,8)	2,83 (1,62; 4,96)	<0,001	3,7 (1,7; 10,9)
Metaanaliza (fixed model)					2,78 (1,91; 4,06)	<0,001	4,0 (2,3; 7,8)

Rycina 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.



4.4.1.2.1.2 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

W badaniu GO-BEFORE odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 40% i 29%; p=0,04) – patrz Tabela 21.

Tabela 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-BEFORE	159	64 (40,3)	160	47 (29,4)	1,37 (1,01; 1,86)	0,04	9,2 (4,0; 340,4)

[Redacted content]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

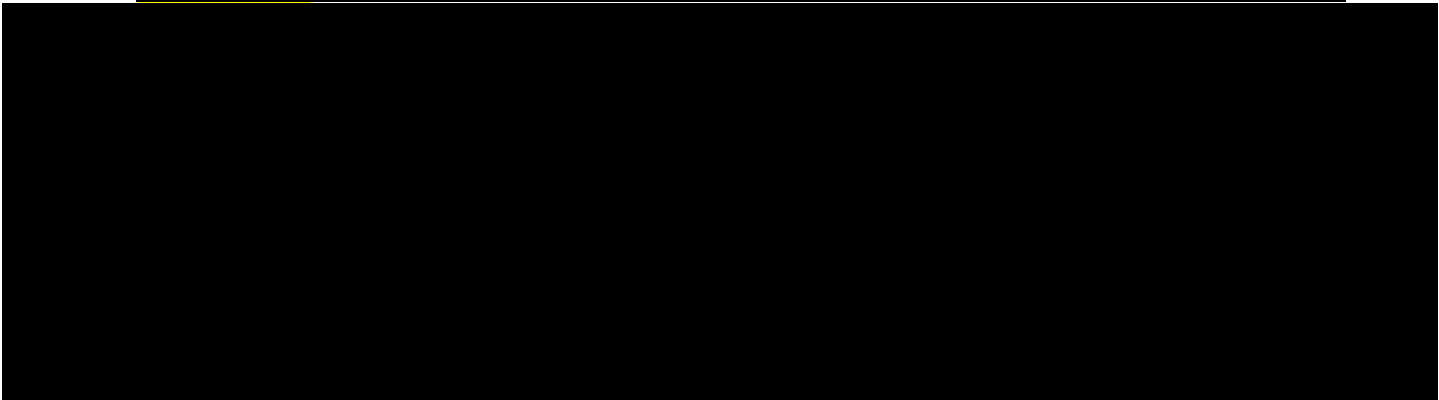
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]



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

† dane z clinicaltrials.gov

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

* W badaniach Fleischmann 2011 i Keystone 2011 nie raportowano pomiarów na skali VAS.

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

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

4.4.1.3 Odpowiedź ACR70

4.4.1.3.1 Golimumab

4.4.1.3.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po nieskutecznej terapii LMPCh

Odpowiedź na leczenie w 14.-16. tygodniu była oceniana według kryteriów ACR70 w badaniu GO-FORWARD, GO-FORTH oraz Kay2008.

W badaniu GO-FORWARD i GO-FORTH odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela 29.

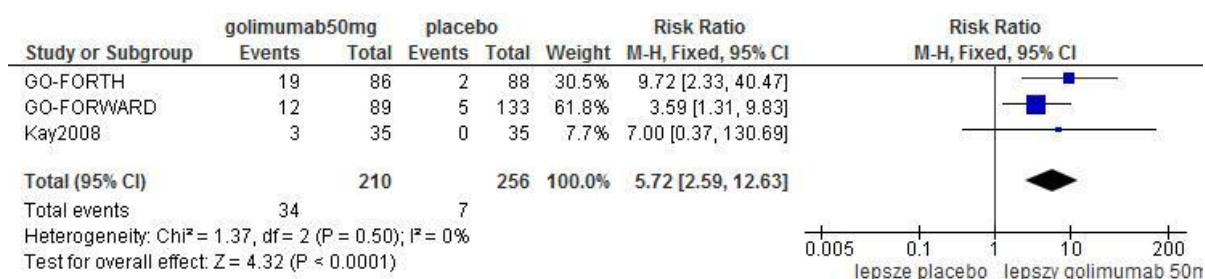
W badaniu Kay2008 nie zaobserwowano istotnej różnicy w odpowiedzi według kryteriów ACR20 w 16. tygodniu obserwacji w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 9% i 0%, $p=0,19$) – patrz tabela 29.

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ACR70 w 14.-16. tygodniu obserwacji w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg jest blisko 6-krotnie wyższe w stosunku do grupy leczonych placebo ($RR=5,72$; 95% CI: 2,59; 12,63) – patrz rycina 16.

Tabela 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-FORWARD	89	12 (13,5)	133	5 (3,8)	3,59 (1,31; 9,83)	0,01	10,3 (5,7; 51,9)
Kay2008	35	3 (8,6)	35	0 (0,0)	7,00 (0,37; 130,69)	0,19	-
GO-FORTH	86	19 (22,1)	88	2 (2,3)	9,72 (2,33; 40,47)	0,002	5 (1,1; 33,1)
Metaanaliza (fixed model)					5,72 (2,59; 12,63)	<0,001	7,7 (3,1; 23,0)

Rycina 16. Golimumab 50 mg vs placebo – odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14.-16. tygodniu – metaanaliza.



Odpowiedź ACR70 była analizowana w badaniach GO-FORWARD i GO-FORTH. W obu badaniach odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela 30.

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ACR70 w 24. tygodniu obserwacji w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg jest ponad 4-krotnie wyższe w stosunku do grupy leczonych placebo (RR=4,25; 95% CI: 2,29; 7,88) – patrz Rycina 17.

Tabela 30. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-FORWARD	89	18 (20,2)	133	7 (5,3)	3,84 (1,67; 8,82)	0,001	6,7 (2,4; 28,4)
GO-FORTH	86	23 (26,7)	88	5 (5,7)	4,71 (1,88; 11,81)	0,001	4,7 (1,6; 20,0)
Metaanaliza (fixed model)					4,25 (2,29; 7,88)	<0,001	5,7 (2,7; 14,3)

Rycina 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.



4.4.1.3.1.2 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

W badaniu GO-BEFORE odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu badania w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg był porównywalny do grupy placebo – patrz Tabela 31.

Tabela 31. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-BEFORE	159	38 (23,90)	160	25 (15,63)	1,53 (0,97; 2,41)	0,07	-

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

* W badaniach Fleischmann 2011 i Keystone 2011 nie raportowano pomiarów na skali VAS.

4.4.1.4 Remisja EULAR

Remisja wg EULAR zdefiniowana jako wynik DAS28 < 2,6 punktów.

4.4.1.4.1 Golimumab

4.4.1.4.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po nieskutecznej terapii LMPCh

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję wg kryteriów EULAR (wg wskaźnika DAS28-ESR) w 14. tygodniu badania, był oceniany w badaniach GO-FORWARD, GO-FORTH i Kay2008. W badaniach GO-FORWARD i GO-FORTH odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję według kryteriów EULAR był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela 39.

W badaniu Kay2008 odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję według EULAR w 16. tygodniu obserwacji w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg był porównywalny w stosunku do placebo – patrz tabela 39.

Metaanaliza wyników wszystkich trzech badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania remisji według EULAR w 14.-16. tygodniu obserwacji w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg jest ponad 9-krotnie wyższe w stosunku do grupy leczonych placebo (RR=9,19; 95% CI: 3,87; 21,81) – patrz rycina 23.

Tabela 39. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR w 14.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-FORWARD	89	14 (15,7)	133	2 (1,5)	10,46 (2,44; 44,91)	0,002	7,0 (4,5; 15,7)
Kay2008	35	2 (5,71)	35	0 (0,0)	5,00 (0,25; 100,53)	0,29	-
GO-FORTH	86	27 (31,4)	88	3 (3,4)	9,21 (2,90; 29,24)	<0,001	3,6 (1; 15,4)
Metaanaliza (fixed model)					9,19 (3,87; 21,81)	<0,001	6,3 (2,5; 17,8)

Rycina 23. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR w 14.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.



Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję według EULAR, szacowaną w oparciu o wskaźnik DAS28-CRP w 16. tygodniu obserwacji, był oceniany w badaniu Kay2008. Różnica pomiędzy grupami przyjmujących golimumab 50 mg a grupami placebo nie była istotna statystycznie – patrz Tabela 40.

Tabela 40. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-CRP) w 16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Kay2008	35	7 (20,0)	35	2 (5,7)	3,50 (0,78; 15,69)	0,1	-

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję według EULAR (wg wskaźnika DAS28-ESR) w 24. tygodniu, był przedmiotem oceny w badaniu GO-FORWARD i GO-FORTH. W obu badaniach odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję, był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela 41. Metaanaliza obu badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania remisji wg EULAR w 24. tygodniu leczenia w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg jest ponad 4-krotnie wyższe w grupie otrzymujących golimumab 50 mg w porównaniu z placebo RR=4,20 (95%CI: 2,38; 7,44)– patrz rycina 24.

Tabela 41. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-ESR) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-FORWARD	89	18 (20,2)	133	8 (6,0)	3,36 (1,53; 7,40)	0,003	7,0 (2,6; 31,4)
GO-FORTH	86	30 (34,9)	88	6 (6,8)	5,12 (2,24; 11,67)	<0,001	3,6 (1,4; 11,8)
Metaanaliza (fixed model)					4,20 (2,38; 7,44)	<0,001	4,9 (2,5; 11,4)

Rycina 24. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-ESR) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.



4.4.1.4.1.2 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję według EULAR (wg wskaźnika DAS28-ESR) w 24. tygodniu badania GO-BEFORE był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (25% i 11%, p=0,002) – patrz Tabela 42.

Tabela 42. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-ESR) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-BEFORE	159	40 (25,2)	160	18 (11,3)	2,24 (1,34; 3,73)	0,002	7,2 (3,3; 26,1)

Odsetek pacjentów z remisją EULAR ocenianą za pomocą wskaźnika DAS28-CRP w 24. tygodniu w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg był porównywalny do tego w grupie placebo (38% i 28%, p=0,05 oraz 38) – patrz tabela 43.

Tabela 43. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-CRP) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-BEFORE	159	61 (38,4)	160	45 (28,1)	1,36 (0,99; 1,87)	0,05	-

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

* Dane wyliczone z wartości procentowych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

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

4.4.1.5 Odpowiedź EULAR

W niniejszym rozdziale analizowano punkty końcowe zdefiniowane jako dobra odpowiedź wg kryteriów EULAR, tj. redukcja DAS28 o więcej niż 1,2 punktu do poziomu niższego niż 3,2 punktu (badania GUEPARD, van de Putte2004) lub umiarkowana i dobra odpowiedź wg kryteriów EULAR, tj. redukcja DAS28 o więcej niż 1,2 punktu lub uzyskanie $DAS28 \leq 5,1$ przy redukcji DAS28 o więcej niż 0,6 punktu (badania GO-FORWARD, GO-BEFORE, GO-AFTER, van de Putte2004). W badaniu TEMPO raportowano odsetek pacjentów, którzy uzyskali niską aktywność choroby wg EULAR, tj. $DAS28 < 3,2$ punktu lub $DAS < 2,4$ punktu. W praktyce ze względu na wyjściową wartość DAS (średnio 5,5 punktu) odsetek pacjentów, którzy uzyskali $DAS28 < 3,2$ jest tożsamy w tym badaniu z odsetkiem pacjentów, którzy uzyskali dobrą odpowiedź wg kryteriów EULAR.

* W badaniach Fleischmann 2011 i TEMPO nie raportowano pomiarów na skali VAS.

4.4.1.5.1 Golimumab

4.4.1.5.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po nieskutecznej terapii LMPCh

Co najmniej umiarkowana odpowiedź wg EULAR (DAS28-ESR) była oceniana w badaniach GO-FORWARD i GO-FORTH. W obu badaniach odsetek pacjentów z co najmniej umiarkowaną odpowiedzią EULAR (DAS28-ESR) w 14. tygodniu był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz Tabela 49.

Metaanaliza wyników dwóch badań wskazuje na istotną różnicę w odsetku pacjentów z co najmniej umiarkowaną odpowiedzią wg EULAR w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg – patrz Tabela 49.

Tabela 49. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-FORWARD	89	63 (70,8)	133	59 (44,4)	1,60 (1,26; 2,01)	<0,001	3,8 (2,2; 8,7)
GO-FORTH	83	66 (79,5)	85	32 (37,6)	2,11 (1,57; 2,84)	<0,001	2,4 (1,4; 4,7)
Metaanaliza (random model)					1,81 (1,37; 2,38)	<0,001	3,3 (1,9; 7,2)

Rycina 25. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.



W obu badaniach odsetek pacjentów z co najmniej umiarkowaną odpowiedzią wg EULAR (DAS28-ESR) w 24. tygodniu był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela 50.

Metaanaliza wyników dwóch badań wskazuje na istotną różnicę w odsetku pacjentów z co najmniej umiarkowaną odpowiedzią wg EULAR w grupach otrzymujących golimumab w dawce 50 mg – patrz Tabela 50.

Tabela 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-FORWARD	89	64 (71,9)	133	56 (42,1)	1,71 (1,35; 2,17)	<0,001	3,3 (2,0; 6,8)
GO-FORTH	81	68 (84)	84	41 (48,8)	1,72 (1,35; 2,18)	<0,001	2,8 (1,7; 5,9)
Metaanaliza (fixed model)					1,71 (1,45; 2,03)	<0,001	2,8 (1,7; 4,6)

Rycina 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.



Odsetek pacjentów z dobrą odpowiedzią wg EULAR (DAS28-ESR) w 14. tygodniu badania GO-FORTH był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 42% i 12%; p<0,001) – patrz Tabela 51.

Tabela 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-FORTH	83	35 (42,2)	85	10 (11,8)	3,58 (1,90; 6,76)	<0,001	3,3 (1,5; 9,4)

Odsetek pacjentów z dobrą odpowiedzią wg EULAR (DAS28-ESR) w 24. tygodniu badania GO-FORTH był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 47% i 13%; p<0,001) – patrz Tabela 52.

Tabela 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-FORTH	81	38 (46,9)	84	11 (13,1)	3,58 (1,97; 6,51)	<0,001	3 (1,4; 7,9)

4.4.1.5.1.2 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

Odsetek pacjentów z odpowiedzią wg kryteriów EULAR (DAS28-ESR) w 24. tygodniu badania GO-BEFORE był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 73% i 61%, p=0,03) – patrz Tabela 53.

Tabela 53. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-BEFORE	159	116 (73,0)	160	98 (61,3)	1,19 (1,02; 1,39)	0,03	8,6 (4,2; 81,6)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią wg EULAR ocenianą przy pomocy DAS28-CRP w 24. tygodniu badania GO-BEFORE był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz Tabela 54.

Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR (DAS28-CRP) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-BEFORE	159	120 (75,5)	160	97 (60,6)	1,24 (1,07; 1,45)	0,005	6,9 (3,7; 23,6)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

4.4.1.6 Redukcja wyniku DAS28

4.4.1.6.1 Golimumab

4.4.1.6.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po nieskutecznej terapii LMPCh

Dane dotyczące zmiany DAS28 ESR dostępne są dla badania Kay2008 (ocena w 16. tygodniu obserwacji) i badania GO-FORTH (ocena w 14. i 24. tygodniu obserwacji).

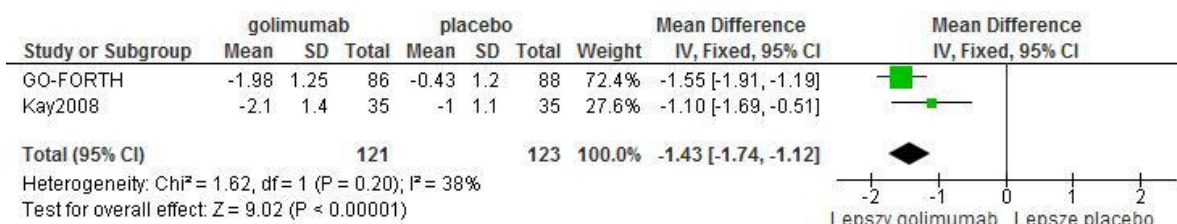
W obu badaniach, redukcja wyniku DAS28 szacowanego w oparciu o ESR w 14.-16. tygodniu badania była istotnie wyższa wśród pacjentów przyjmujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z placebo – Tabela 61.

Metaanaliza wyników obu badań wskazuje, że średnia redukcja DAS28 szacowanego w oparciu o ESR jest istotnie wyższa wśród pacjentów przyjmujących golimumab 50 mg w porównaniu z placebo – Rycina 28.

Tabela 61. Średnia zmiana DAS28 ESR w 14.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-FORTH	86	-1,98 (1,25)	88	-0,43 (1,2)	-1,55 (-1,91; -1,19)	<0,001
Kay2008	35	-2,1 (1,4)	35	-1 (1,1)	-1,10 (-1,69; -0,51)	<0,001
Metaanaliza (fixed model)					-1,43 (-1,74; -1,12)	<0,001

Rycina 28. Średnia zmiana DAS28 ESR w 14.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.



W badaniu GO-FORTH, w 24. tygodniu obserwacji, w grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja wyniku DAS28 szacowanego w oparciu o ESR była istotnie wyższa w stosunku do grupy placebo – patrz Tabela 62.

Tabela 62. Średnia zmiana DAS28 ESR w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-FORTH	86	-2,05 (1,23)	88	-0,6 (1,38)	-1,45 (-1,84; -1,06)	<0,001

Dane dotyczące zmiany DAS28 CRP dostępne są dane tylko dla badania Kay2008 (ocena w 16. tygodniu obserwacji). W grupie otrzymujących golimumab 50 mg analizowanych oddzielnie redukcja wyniku DAS28 szacowanego w oparciu o CRP w była istotnie wyższa w 16. tygodniu obserwacji w stosunku do grupy placebo – patrz Tabela 63.

Tabela 63. Średnia zmiana DAS28 CRP w 16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Kay2008	35	-1,9 (1,3)	35	-0,9 (1,0)	-1,00 (-1,54; -0,46)	<0,001

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

* Dane z clinicaltrials.gov

† W badaniach Keystone 2011 i Chen 2006 nie raportowano pomiarów na skali VAS.

golimumabu.

4.4.1.7.1 Golimumab

4.4.1.7.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg, redukcja wyniku CRP w 24. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do tej w grupie placebo – patrz tabela 69. Statystyka dostępnych danych (mediana) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 69. Mediana % zmiany CRP w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana %	N	Mediana %		
GO-BEFORE	159	57,10	160	42,90	-	0,002

4.4.1.8

HAQ

4.4.1.8.1 Golimumab

4.4.1.8.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po nieskutecznej terapii LMPCh

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg, redukcja wyniku HAQ-DI w 14. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do grupy placebo – patrz Tabela 70. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla danych z badania GO-FORWARD. Wg Rigby 2011⁴⁵ i Barra 2009⁴⁶ w grupach przyjmujących golimumab redukcja wyniku HAQ-DI była

istotna klinicznie. W badaniu GO-FORTH w grupie otrzymujących golimumab 50 mg, redukcja wyniku HAQ-DI w 14. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do grupy placebo – patrz Tabela 70.

Redukcja wyniku HAQ-DI była istotna klinicznie w grupie przyjmujących golimumab dla kryteriów opracowanych przez Rigby 2011 i Barra 2009.^{45,46}

Tabela 70. Zmiana wyniku HAQ-DI w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-FORWARD*	89	-0,38 (-0,75; -0,13)	133	-0,13 (-0,38; 0,13)	-	<0,001
GO-FORTH	86	-0,32 (0,4)	88	-0,07 (0,49)	-0,25 (-0,38; -0,12)	<0,001

* Mediana (przedział)

W badaniu GO-FORWARD w grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do grupy placebo – patrz tabela 71. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych. Redukcja wyniku HAQ-DI była istotna klinicznie w grupie przyjmujących golimumab dla kryteriów opracowanych przez Rigby 2011 i Barra 2009.^{45,46} W badaniu GO-FORTH w grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja wyniku HAQ-DI w 14. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do grupy placebo. Redukcja wyniku HAQ-DI była istotna klinicznie w grupie przyjmujących golimumab dla kryteriów opracowanych przez Rigby 2011 i Barra 2009.^{45,46}

Tabela 71. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-FORWARD*	89	-0,38 (-0,75; -0,13)	133	-0,13 (-0,38; 0,13)	-	<0,001
GO-FORTH	86	-0,33 (0,42)	88	-0,03 (0,58)	-0,30 (-0,45; -0,15)	<0,001

* Mediana (przedział)

4.4.1.8.1.2 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

W grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg zmiana wyniku HAQ-DI była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 72. Rodzaj

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

4.4.1.9 SJC (0-66)

Dane dotyczące redukcji liczby spuchniętych stawów (SJC 0-66) przedstawiono jedynie dla badań dotyczących golimumabu.

4.4.1.9.1 Golimumab

4.4.1.9.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja liczby spuchniętych stawów w 24. tygodniu była porównywalna do tej w grupie placebo – patrz Tabela 79. Statystyka dostępnych danych (mediana) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

* W badaniach Fleischmann 2011 i Keystone 2011 nie raportowano pomiarów na skali VAS.

Tabela 79. Mediana % zmiany wyniku SJC (0-66) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana	N	Mediana		
GO-BEFORE	159	-75,60	160	-66,70	-	0,127

4.4.1.10 TJC (0-68)

Dane dotyczące redukcji liczby bolesnych stawów (TJC 0-68) przedstawiono jedynie dla badań dotyczących golimumabu.

4.4.1.10.1 Golimumab

4.4.1.10.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

W grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg redukcja liczby bolesnych stawów była istotnie większa w porównaniu do tej w grupie placebo – patrz Tabela 80. Statystyka dostępnych danych (mediana) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 80. Mediana % zmiany wyniku TJC (0-68) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana	N	Mediana		
GO-BEFORE	159	-67,20	160	-57,10	-	0,023

4.4.1.11 Ocena bólu wg pacjenta

Dane dotyczące zmiany bólu w ocenie pacjenta (VAS) przedstawiono jedynie dla badań dotyczących golimumabu.

4.4.1.11.1 Golimumab

4.4.1.11.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

W grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg redukcja wyniku oceny bólu wg pacjenta (VAS) w 24. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do tej w grupie placebo – patrz Tabela 81. Statystyka dostępnych danych (mediana) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 81. Mediana % zmiany bólu w ocenie pacjenta (VAS) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana	N	Mediana		
GO-BEFORE	159	-52,15	160	-44,35	-	0,028

4.4.1.12 Ocena aktywności choroby przez pacjenta

Dane dotyczące zmiany aktywności choroby w ocenie pacjenta (VAS) przedstawiono jedynie dla badań dotyczących golimumabu.

4.4.1.12.1 Golimumab

4.4.1.12.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

W grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg redukcja aktywności choroby w ocenie pacjenta (VAS) w 24. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do tej odnotowanej dla grupy placebo – patrz Tabela 82. Statystyka dostępnych danych (mediana) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 82. Mediana % zmiany aktywności choroby w ocenie pacjenta (VAS) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana %	N	Mediana %		
GO-BEFORE	159	-49,55	160	-36,70	-	0,042

4.4.1.13 Ocena aktywności choroby przez lekarza

Dane dotyczące zmiany aktywności choroby w ocenie lekarza (VAS) przedstawiono jedynie dla badań dotyczących golimumabu.

4.4.1.13.1 Golimumab

4.4.1.13.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

W grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg redukcja aktywności choroby w ocenie lekarza (VAS) w 24. tygodniu była porównywalna do redukcji w grupie placebo –

patrz Tabela 83. Statystyka dostępnych danych (mediana) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 83. Mediana % zmiany aktywności choroby w ocenie lekarza (VAS) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana %	N	Mediana %		
GO-BEFORE	159	-66,70	160	-63,00	-	0,206

4.4.1.14 Ocena zmian radiologicznych na zmodyfikowanej skali Sharpa

4.4.1.14.1 Golimumab

4.4.1.14.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po nieskutecznej terapii LMPCh

Dane dotyczące oceny zmian radiologicznych dostępne są jedynie dla badania GO-FORTH (ocena w 24. tygodniu obserwacji).

W 24. tygodniu obserwacji, w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg zmiana na skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde była istotnie wyższa w stosunku do grupy placebo – patrz Tabela 84.

Tabela 84. Zmiana na skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-FORTH	81	1,05 (3,71)	84	2,51 (5,52)	-1,46 (-2,89; -0,03)	0,05

4.4.1.14.1.2 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

W 52. tygodniu badania GO-BEFORE pacjenci przyjmujący golimumab w dawce 50 mg uzyskali niższe wyniki w zmodyfikowanej skali Sharpa w porównaniu z placebo, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej – patrz Tabela 85.

Tabela 85. Zmiana na zmodyfikowanej skali Sharpa w 52. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-BEFORE	159	0,74 (5,23)	160	1,37 (4,56)	-0,63 (-1,72; 0,46)	0,26

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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



4.4.1.15 Zmiana zwężenia szpar stawowych

4.4.1.15.1 Golimumab

4.4.1.15.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po nieskutecznej terapii LMPCh

Dane dotyczące oceny zwężenia szpar stawowych dostępne są jedynie dla badania GO-FORTH (ocena w 24. tygodniu obserwacji).

W 24. tygodniu terapia golimumabem 50 mg porównywalnie z placebo zapobiegała występowaniu zwężenia szpar stawowych – patrz tabela 89.

* W badaniu COMET nie raportowano pomiarów na skali VAS.

Tabela 89. Zmiana zwężenia szpar stawowych w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-FORTH	81	0,71 (2,91)	84	0,83 (2,31)	-0,12 (-0,92; 0,68)	0,77

4.4.1.15.1.2 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

W 52. tygodniu badania GO-BEFORE terapia golimumabem 50 mg porównywalnie z placebo zapobiegała występowaniu zwężania szpar stawowych – patrz Tabela 90.

Tabela 90. Zmiana zwężenia szpar stawowych w 52. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-BEFORE	159	0,23 (1,99)	160	0,58 (2,26)	-0,35 (-0,82; 0,12)	0,14

4.4.1.16 Nadżerki

4.4.1.16.1 Golimumab

4.4.1.16.1.1 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po nieskutecznej terapii LMPCh

Dane dotyczące nadżerek dostępne są jedynie dla badania GO-FORTH (ocena w 24. tygodniu obserwacji). W 24. tygodniu, terapia golimumabem 50 mg była istotnie skuteczniejsza w zapobieganiu powstawania nadżerek w porównaniu z placebo – Tabela 91.

Tabela 91. Nadżerki w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-FORTH	81	0,54 (1,62)	84	1,66 (3,73)	-1,12 (-1,99; -0,25)	0,01

4.4.1.16.1.2 Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh

W 52. tygodniu badania GO-BEFORE terapia golimumabem 50 mg porównywalnie do placebo zapobiegała powstawaniu nadżerek – patrz tabela 92.

Tabela 92. Nadżerki w 52. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-BEFORE	159	0,48 (2,08)	160	0,74 (2,82)	-0,26 (-0,80; 0,28)	0,35

4.4.2 Skuteczność leczenia w populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa

4.4.2.1 Odpowiedź ACR20

4.4.2.1.1 Golimumab

Odpowiedź na leczenie w 14. tygodniu, oceniana wg kryteriów ACR20, była pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu GO-AFTER. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tygodniu był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz Tabela 93.

Tabela 93. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tygodniu w grupie golimumabu 50 mg.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-AFTER	153	54 (35,3)	155	28 (18,1)	1,95 (1,31; 2,91)	<0,001	5,9 (2,9; 17,9)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu badania GO-AFTER był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz Tabela 94.

Tabela 94. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu w grupie golimumabu 50 mg.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-AFTER	153	52 (34,0)	155	26 (16,8)	2,01 (1,34; 3,07)	<0,001	5,9 (2,9; 17,5)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Tabela 99. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14. tygodniu w grupie golimumabu 50 mg.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-AFTER	153	25 (16,3)	155	10 (6,5)	2,53 (1,26; 5,09)	0,006	10,1 (3,8; 59,6)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu badania GO-AFTER był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz Tabela 100.

Tabela 100. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu w grupie golimumabu 50 mg.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-AFTER	153	28 (18,3)	155	8 (5,2)	3,55 (1,67; 7,53)	0,001	7,6 (3,0; 28,9)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-AFTER	153	28 (18,3)	155	8 (5,2)	3,55 (1,67; 7,53)	0,001	7,6 (3,0; 28,9)

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]





4.4.2.3 Odpowiedź ACR70

4.4.2.3.1 Golimumab

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14. tygodniu badania GO-AFTER był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 10% i 2%) – patrz Tabela 105.

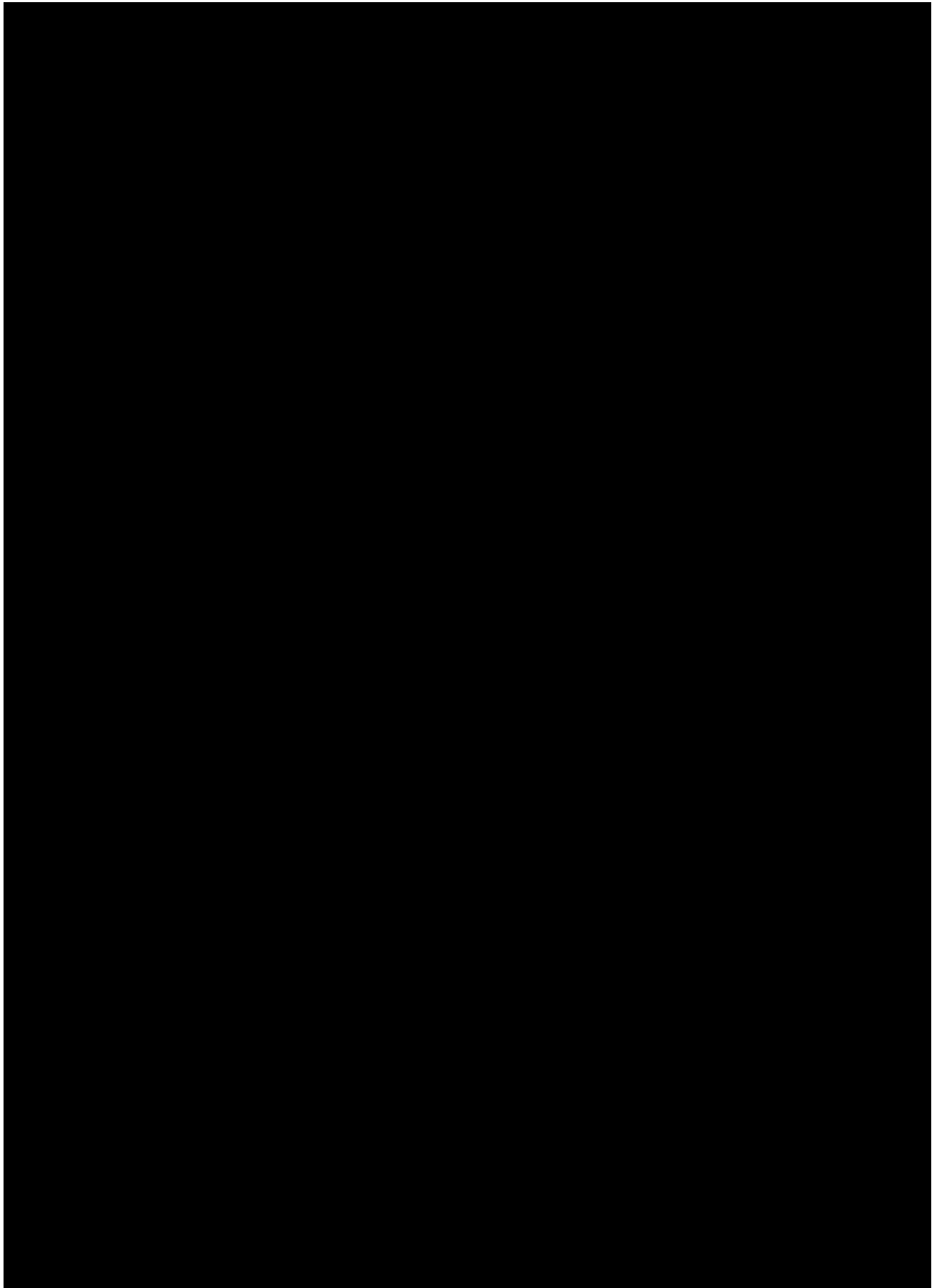
Tabela 105. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14. tygodniu w grupie golimumabu 50 mg.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-AFTER	153	16 (10,5)	155	3 (1,9)	5,40 (1,61; 18,17)	0,006	11,7 (3,0; 84,7)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu badania GO-AFTER był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz Tabela 106.

Tabela 106. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu w grupie golimumabu 50 mg.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-AFTER	153	18 (11,8)	155	5 (3,2)	3,65 (1,39; 9,58)	0,009	11,7 (3,6; 79,5)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

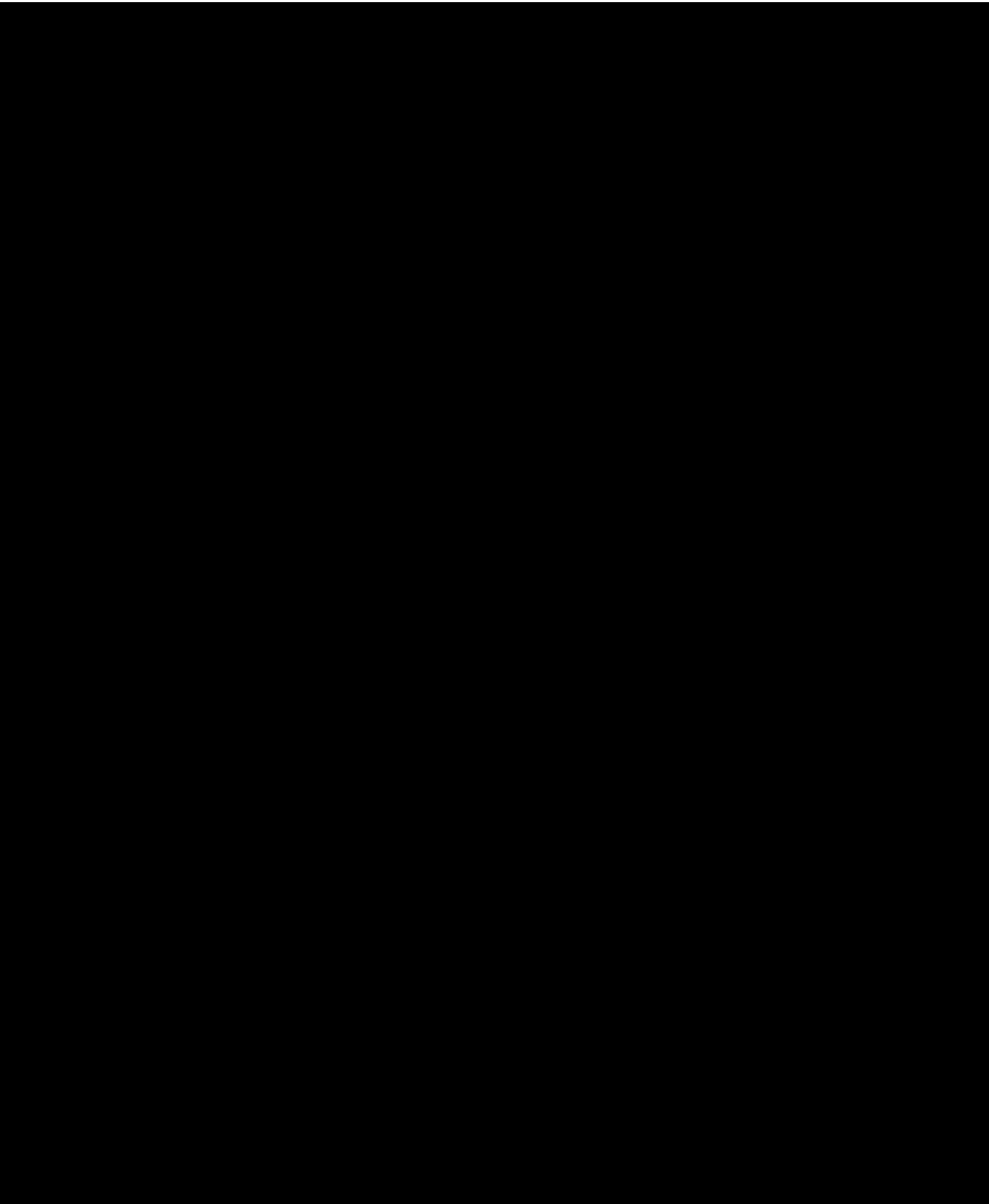
		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

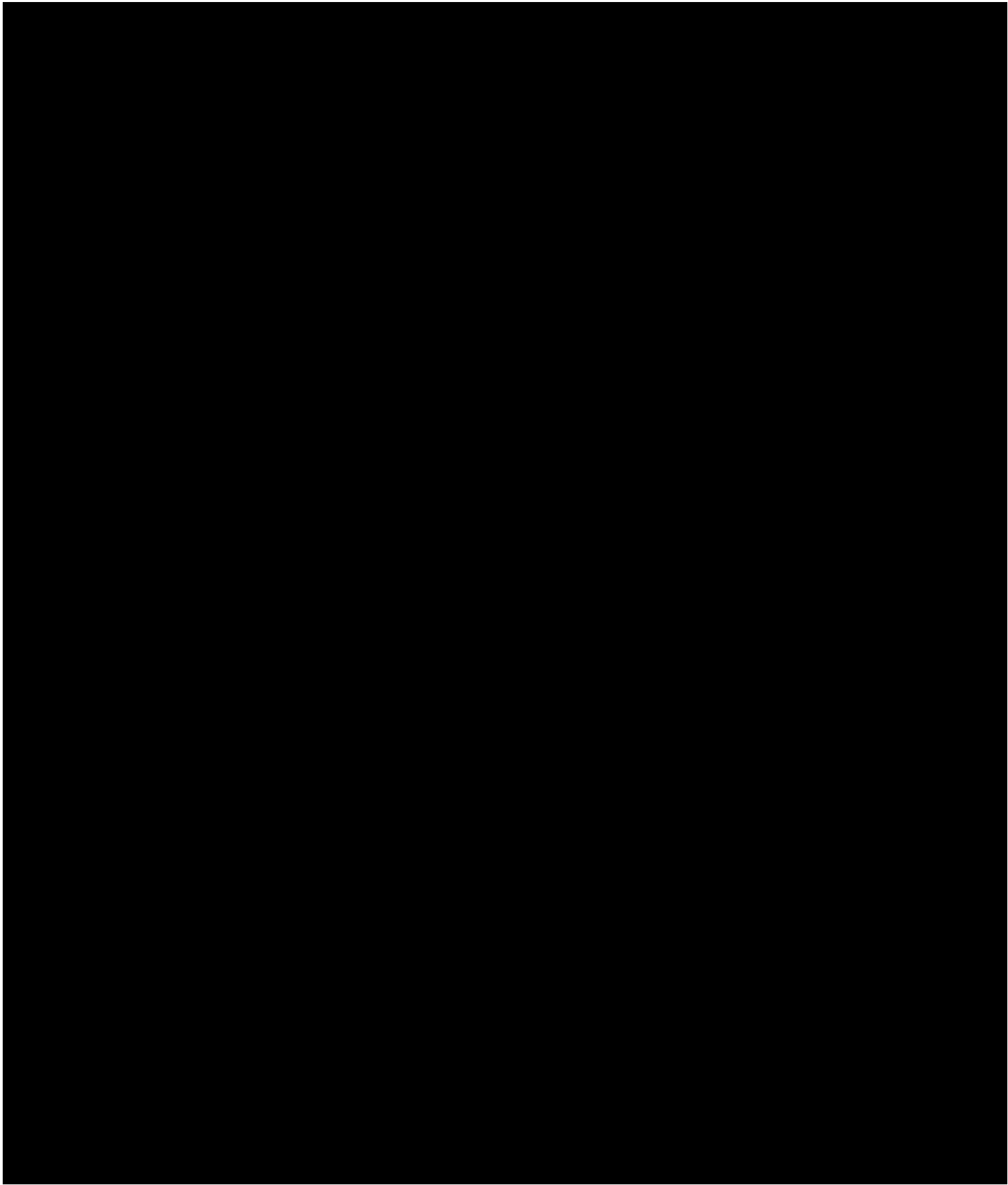
4.4.2.4 Remisja EULAR

Remisja wg EULAR zdefiniowana jako wynik DAS28 < 2,6 punktów.

4.4.2.4.1 Golimumab

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję wg kryteriów EULAR (według wskaźnika DAS28-ESR) w 14. tygodniu badania GO-AFTER był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 8,5% i 0,6%) – patrz tabela 111.





4.4.2.6 Odpowiedź EULAR

W niniejszym rozdziale analizowano odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie zgodnie z European League Against Rheumatism. Punkty końcowe zdefiniowano jako umiarkowana i dobra odpowiedź wg kryteriów EULAR, tj. redukcja DAS28 o więcej niż 1,2 punktu lub uzyskanie DAS28 $\leq 5,1$ przy redukcji DAS28 o więcej niż 0,6 punktu (badanie GO-AFTER). W badaniach REFLEX odpowiedź EULAR zdefiniowano w następujący sposób: odpowiedź umiarkowana – DAS28 $< 5,1$ pkt. i poprawa od 0,6 do 1,2 pkt.; dobra odpowiedź – DAS28 $< 3,2$ pkt. i poprawa $> 1,2$ pkt.; słaba odpowiedź – DAS28 $\leq 3,2$ pkt.

4.4.2.6.1 Golimumab

Odsetek pacjentów z umiarkowaną i dobrą odpowiedzią wg EULAR ocenianą wskaźnikiem DAS28-ESR w 14. tygodniu badania GO-AFTER był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz Tabela 116.

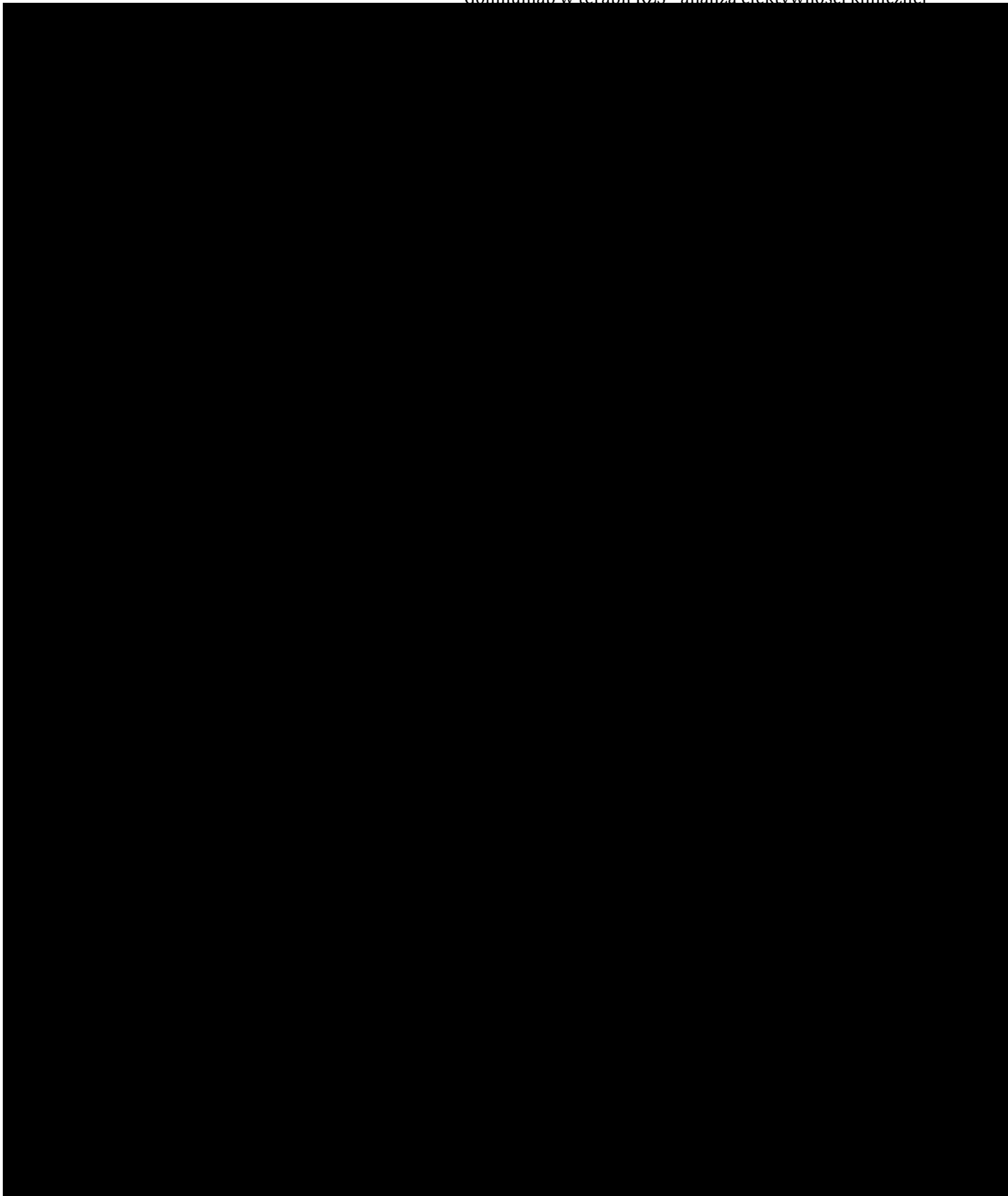
Tabela 116. Odsetek pacjentów z umiarkowaną i dobrą odpowiedzią EULAR w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-AFTER	153	75 (49,0)	155	42 (27,1)	1,81 (1,33; 2,45)	$< 0,001$	4,6 (2,5; 11,2)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg EULAR w 24. tygodniu badania GO-AFTER był istotnie wyższy w grupie przyjmujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z placebo – patrz tabela 117.

Tabela 117. Odsetek pacjentów z umiarkowaną i dobrą odpowiedzią EULAR w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-AFTER	153	71 (46,4)	155	38 (24,5)	1,81 (1,33; 2,45)	$< 0,001$	5,0 (2,8; 12,4)



4.4.2.7 Redukcja wyniku DAS28

Dane dotyczące redukcji wyniku DAS28 przedstawiono jedynie dla badań dotyczących golimumabu.

4.4.2.7.1 Golimumab

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja wyniku DAS28 w 14. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do grupy placebo – patrz Tabela 124. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 124. Mediana % zmiany DAS28 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-15,7 (-31,6; -6,8)	155	-4,2 (-19,8; 8,7)	-	<0,001

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja wyniku DAS28 w 24. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do grupy placebo – patrz Tabela 125. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 125. Mediana % zmiany DAS28 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-18,6 (-36,0; -2,6)	155	-1,6 (-17,8; 14,8)	-	<0,001

4.4.2.8 CRP

Dane dotyczące redukcji wyniku CRP przedstawiono jedynie dla badań dotyczących golimumabu.

4.4.2.8.1 Golimumab

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja wyniku CRP w 14. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do redukcji w grupie placebo – patrz Tabela 126. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 126. Mediana % zmiany CRP w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-33,3 (-64,3; 0,0)	155	0,0 (-25,8; 33,3)	-	<0,001

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja wyniku CRP w 24. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do redukcji w grupie placebo – patrz Tabela 127. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 127. Mediana % zmiany CRP w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-14,3 (-50,0; 0,0)	155	0,0 (-28,3; 66,7)	-	<0,001

4.4.2.9 HAQ

Dane dotyczące redukcji HAQ przedstawiono jedynie dla badań dotyczących golimumabu.

4.4.2.9.1 Golimumab

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja wyniku HAQ-DI w 14. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do redukcji w grupie placebo – patrz Tabela 128. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 128. Mediana % zmiany HAQ-DI w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-13,4 (-27,3; 0,0)	155	0,0 (-17,6; 13,3)	-	0,005

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do grupy placebo – patrz Tabela 129. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 129. Mediana % zmiany HAQ-DI w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-13,3 (-33,3; 0,0)	155	0,0 (-25,0; 17,6)	-	0,0003

4.4.2.10 SJC (0-66)

4.4.2.10.1 Golimumab

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja liczby spuchniętych stawów w 14. tygodniu była istotnie większa w stosunku do grupy placebo – patrz Tabela 130. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 130. Mediana % zmiany wyniku SJC (0-66) w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-44 (-71,4; -13,0)	155	-22,1 (-52,0; 13,0)	-	<0,001

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja liczby spuchniętych stawów w 24. tygodniu była istotnie większa w stosunku do grupy placebo – patrz Tabela 131. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 131. Mediana % zmiany wyniku SJC (0-66) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-40,0 (-80,0; -4,0)	155	-3,1 (-50,0; 30,0)	-	<0,001

4.4.2.11 TJC (0-68)

4.4.2.11.1 Golimumab

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja liczby bolesnych stawów w 14. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do redukcji w grupie placebo – patrz Tabela 132. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 132. Mediana % zmiany wyniku TJC (0-68) w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-34,1 (-66,7; -11,1)	155	-6,2 (-50,0; 18,8)	-	<0,001

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja liczby bolesnych stawów w 24. tygodniu była istotnie wyższa w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela 133. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 133. Mediana % zmiany wyniku TJC (0-68) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-38,5 (-77,8; 0,0)	155	4,8 (-40,0; 50,0)	-	<0,001

4.4.2.12 Ocena bólu wg pacjenta

4.4.2.12.1 Golimumab

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja wyniku oceny bólu wg pacjenta (VAS) w 14. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do redukcji w przypadku grupy placebo – patrz Tabela 134. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 134. Mediana % zmiany bólu w ocenie pacjenta (VAS) w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-26,0 (-57,3; 0,0)	155	-9,9 (-34,1; 15,4)	-	<0,001

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja wyniku oceny bólu wg pacjenta (VAS) w 24. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do grupy placebo – patrz Tabela 135. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 135. Mediana % zmiany bólu w ocenie pacjenta (VAS) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-27,1 (-65,3;-1,2)	155	-6,1 (-28,6; 17,5)	-	<0,001

4.4.2.13 Ocena aktywności choroby przez pacjenta

4.4.2.13.1 Golimumab

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja aktywności choroby w ocenie pacjenta (VAS) w 14. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do redukcji w grupie placebo – patrz tabela 136. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 136. Mediana % zmiany aktywności choroby w ocenie pacjenta (VAS) w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-32,8 (-60,6; 1,8)	155	-7,8 (-35,5; 19,7)	-	<0,001

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja aktywności choroby w ocenie pacjenta (VAS) w 24. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do redukcji w przypadku grupy placebo – patrz Tabela 137. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 137. Mediana % zmiany aktywności choroby w ocenie pacjenta (VAS) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-24,3 (-64,7; 1,3)	155	-4,5 (-34,9; 27,8)	-	<0,001

4.4.2.14 Ocena aktywności choroby przez lekarza

4.4.2.14.1 Golimumab

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja aktywności choroby w ocenie lekarza (VAS) w 14. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do redukcji w grupie placebo – patrz Tabela 138. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 138. Mediana % zmiany aktywności choroby w ocenie lekarza (VAS) w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-38,9 (-71,0; -8,5)	155	-10,1 (-38,3; 17,9)	-	<0,001

W grupie otrzymujących golimumab 50 mg redukcja aktywności choroby w ocenie lekarza (VAS) w 24. tygodniu była istotnie wyższa w stosunku do grupy placebo – patrz

Tabela 139. Statystyka dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 139. Mediana % zmiany aktywności choroby w ocenie lekarza (VAS) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (przedział)	N	Mediana (przedział)		
GO-AFTER	153	-40,8 (-74,5; -9,4)	155	-13,0 (-51,7; 15,3)	-	<0,001

4.4.3 Działania niepożądane

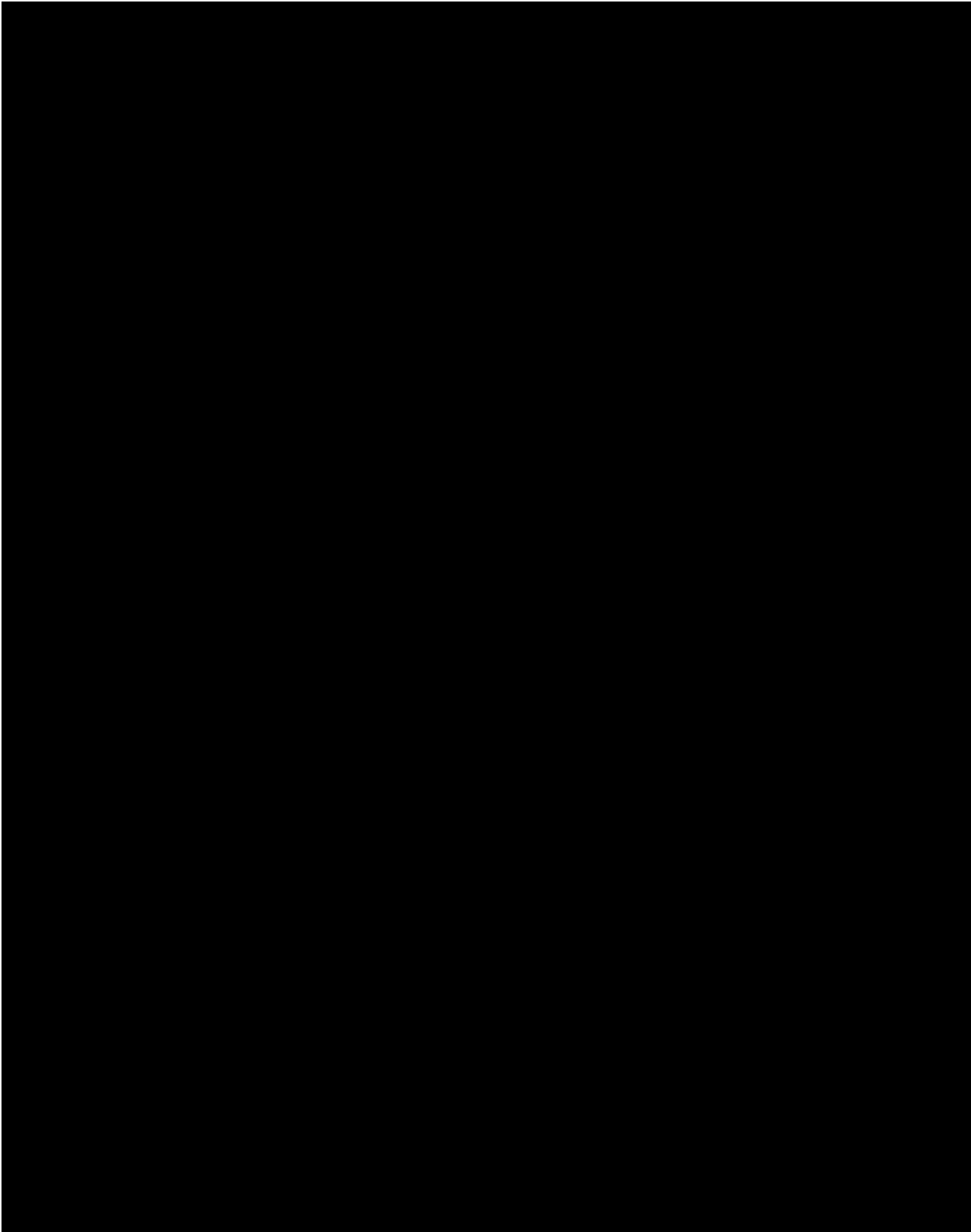
4.4.3.1 Wszystkie

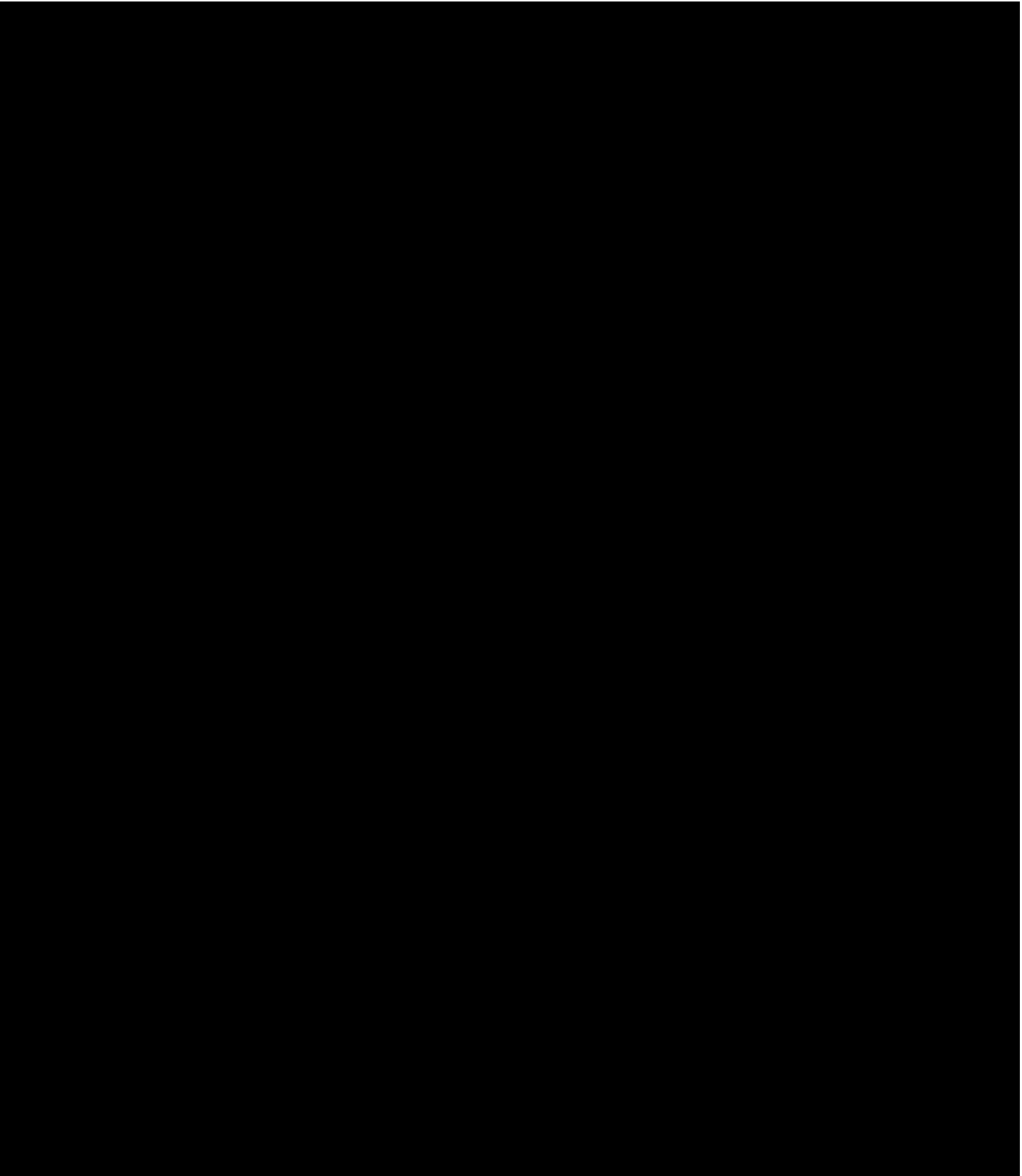
4.4.3.1.1 Golimumab

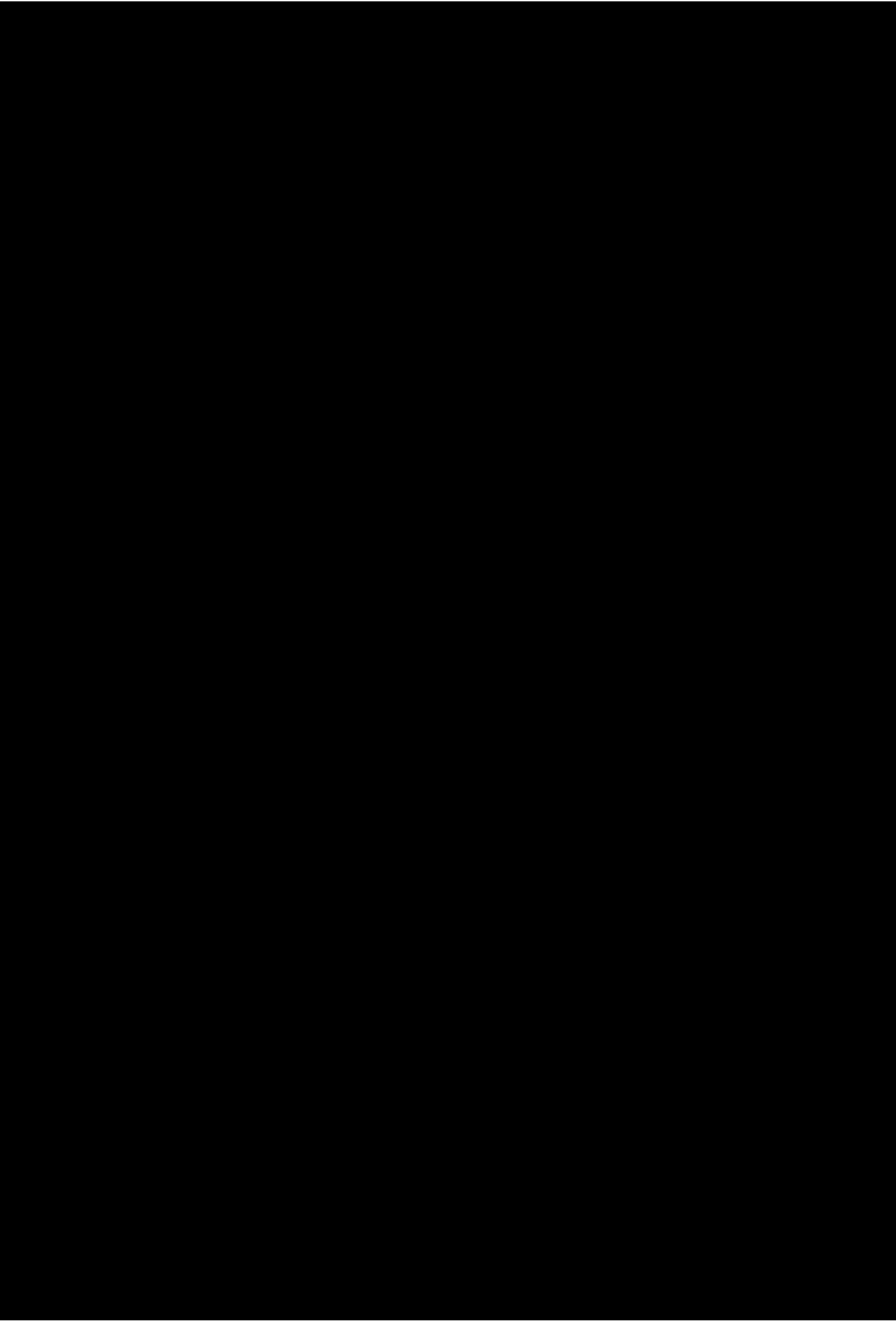
Częstość wszystkich działań niepożądanych w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-FORTH i Kay2008) była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz tabela 140 i Rycina 31. Również metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania poważnych działań niepożądanych w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w stosunku do grupy placebo.

Tabela 140. Działania niepożądane – wszystkie – golimumab 50 mg vs placebo.

Badania	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-AFTER	152	101 (66,4)	155	112 (72,3)	0,92 (0,79; 1,07)	0,27
GO-BEFORE	158	129 (81,6)	160	116 (72,5)	1,13 (1,00; 1,27)	0,05
GO-FORWARD	89	61 (68,5)	133	81 (60,9)	1,13 (0,93; 1,37)	0,24
Kay2008	37	34 (91,9)	34	29 (85,3)	1,08 (0,91; 1,28)	0,39
GO-FORTH	86	70 (81,4)	88	67 (76,1)	1,07 (0,92; 1,25)	0,40
Metaanaliza (fixed model)					1,05 (0,98; 1,13)	0,15



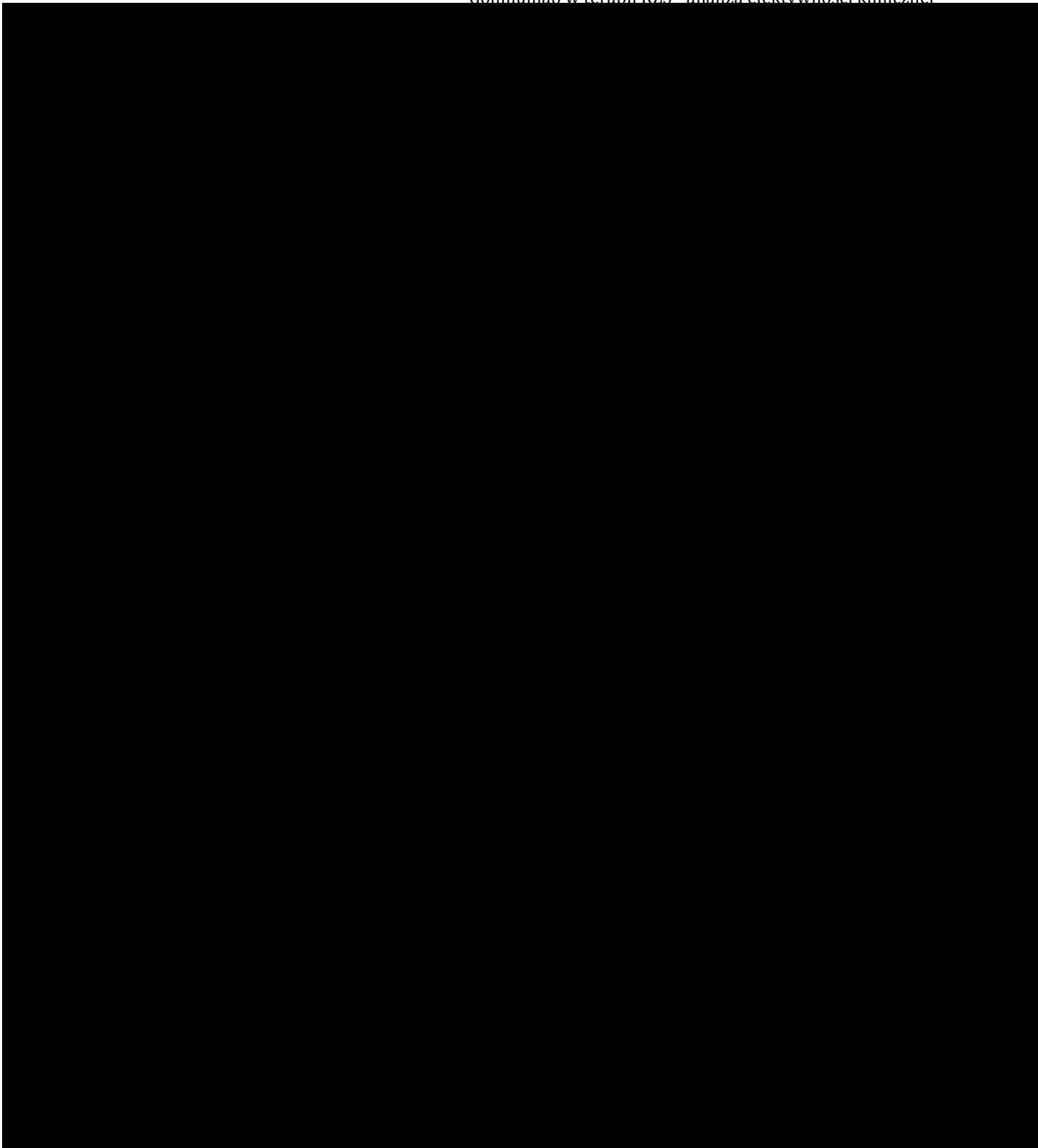


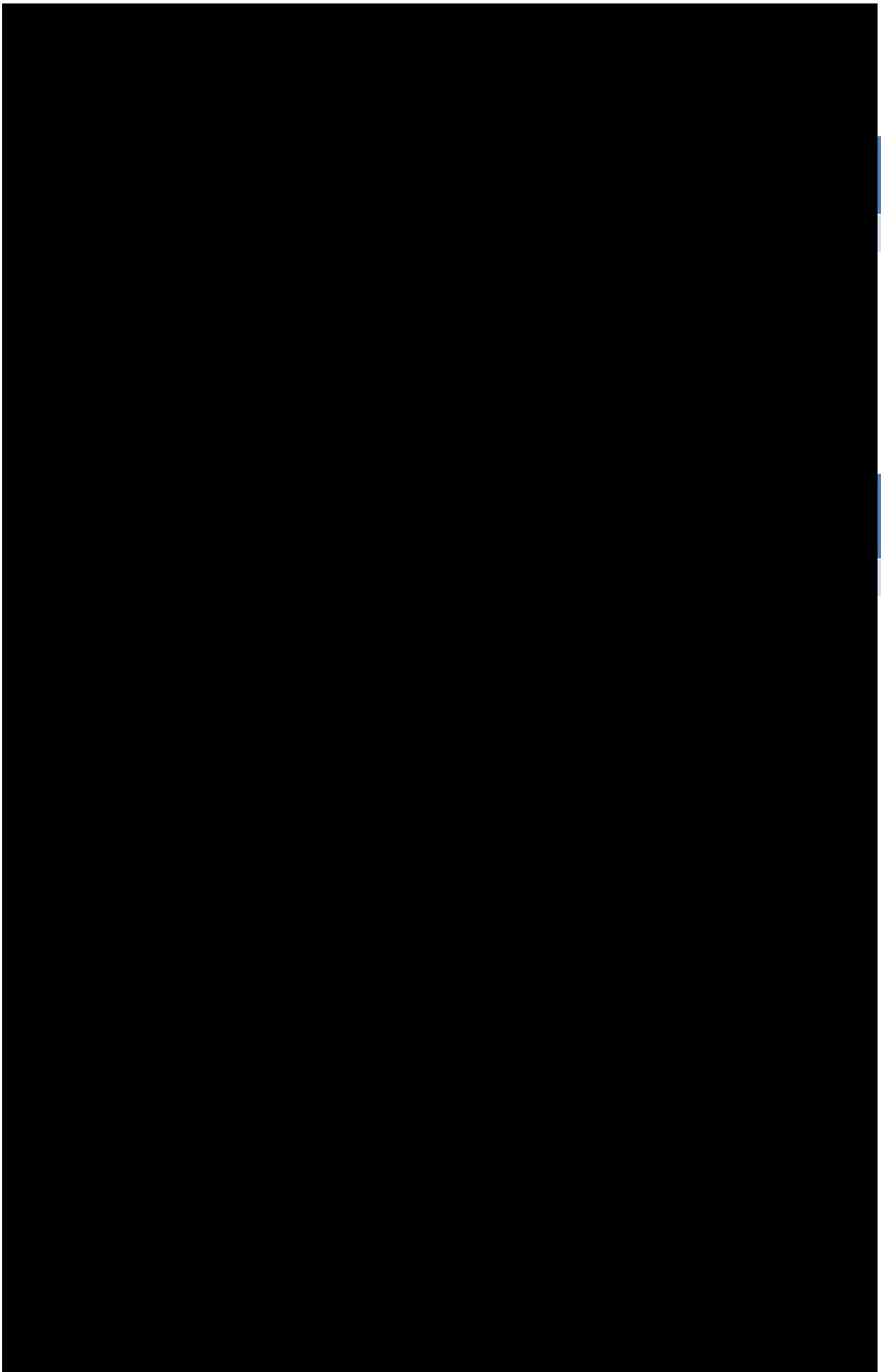


4.4.3.2 Poważne działania niepożądane

4.4.3.2.1 Golimumab

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-FORTH i Kay2008) była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 147. Również metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania poważnych działań niepożądanych w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w stosunku do grupy placebo – patrz Rycina 34.





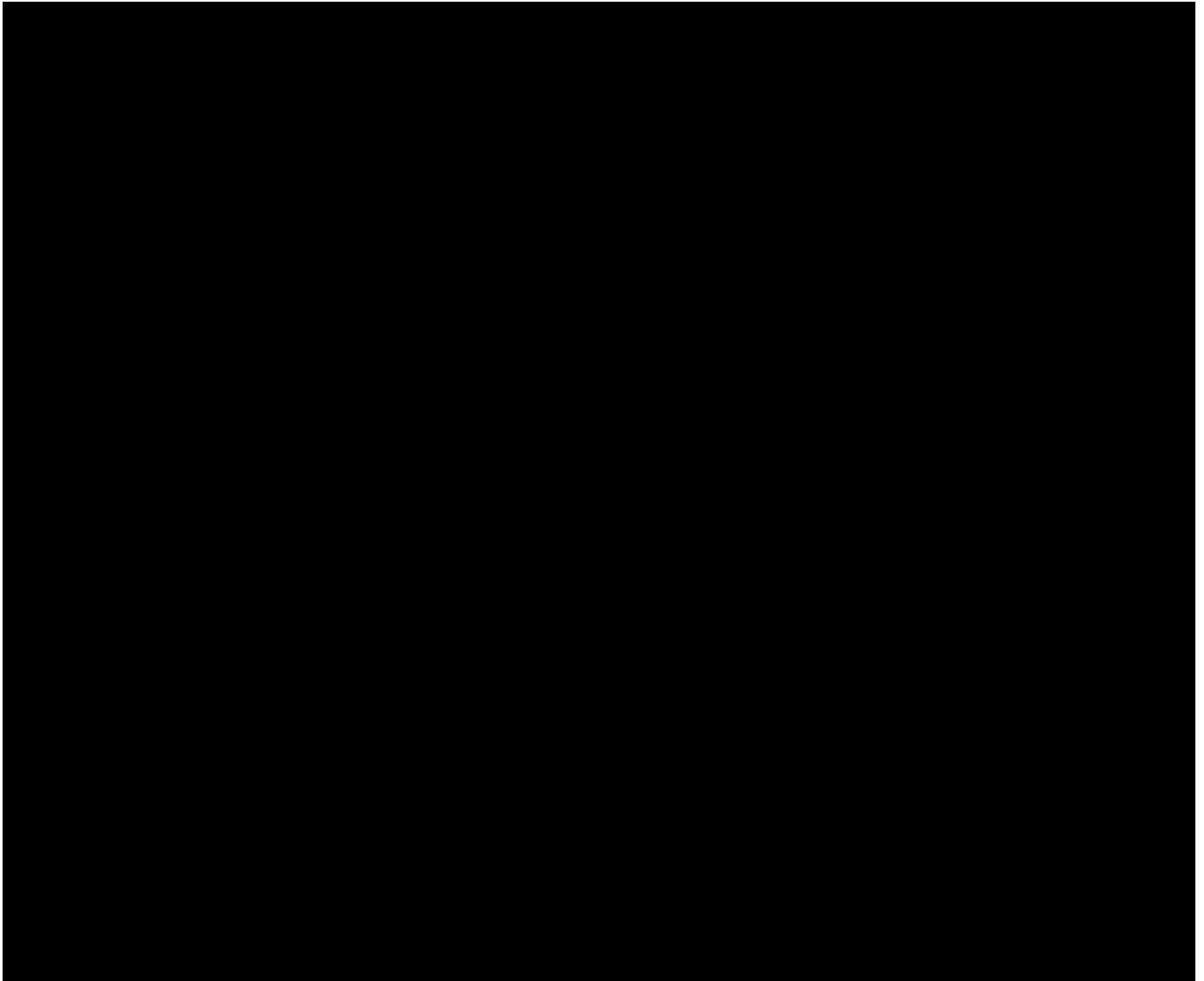
4.4.3.3 Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania

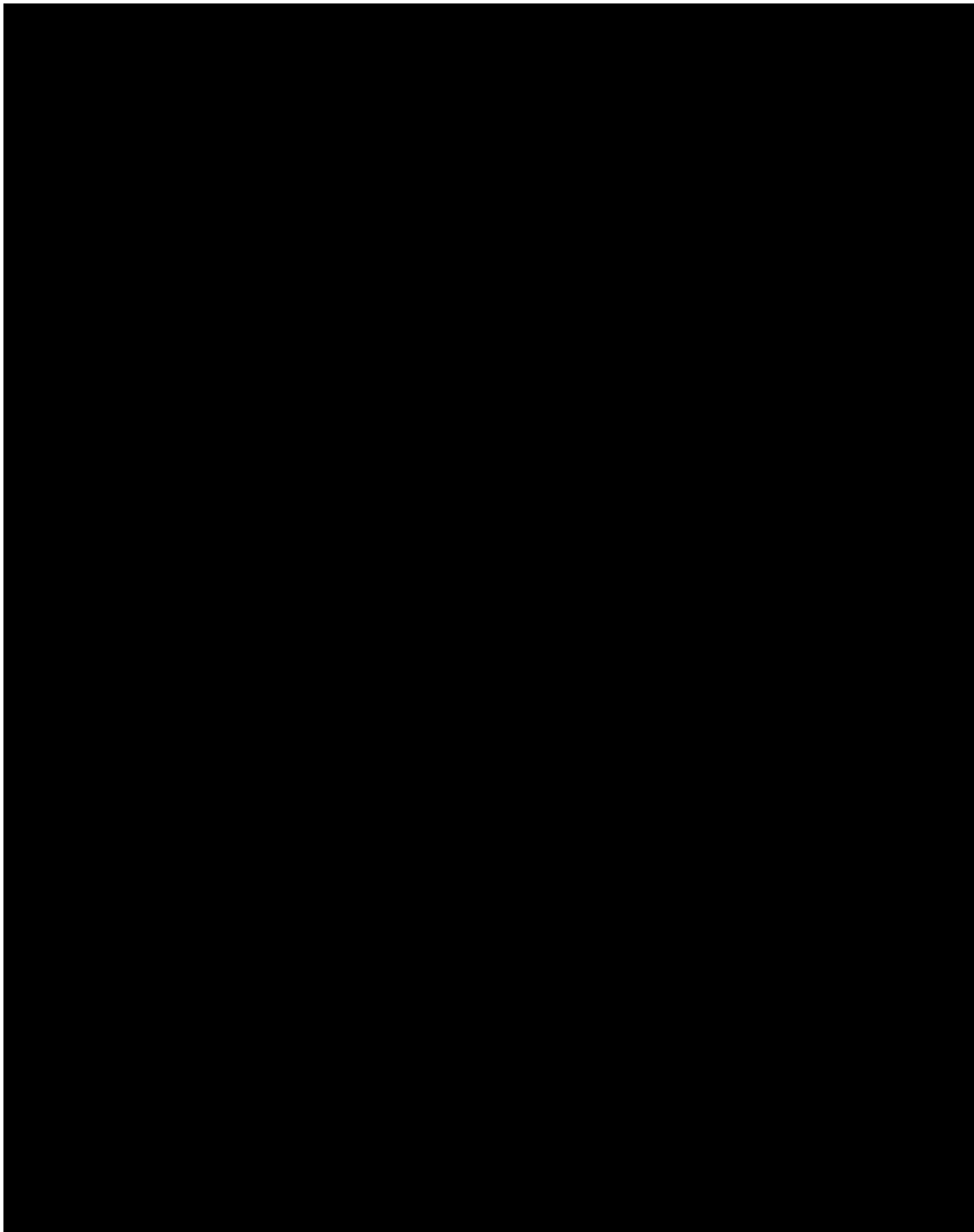
4.4.3.3.1 Golimumab

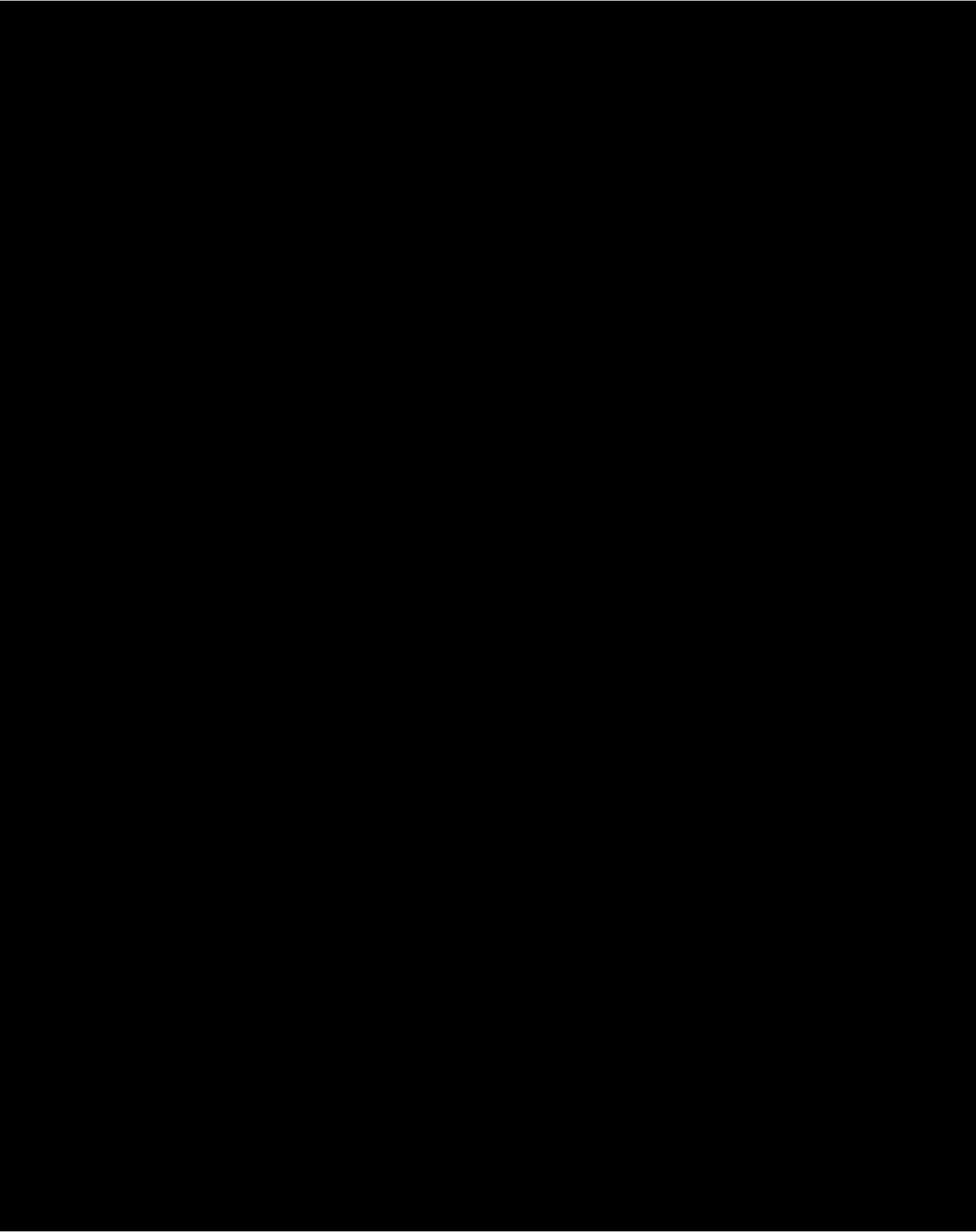
Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania występowały z porównywalną częstością w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg oraz w grupie placebo – patrz tabela 154.

Tabela 154. Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – golimumab 50 mg vs placebo.

Badania	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-AFTER	152	4 (2,6)	155	9 (5,8)	0,45 (0,14; 1,44)	0,18
GO-BEFORE	158	5 (3,2)	160	1 (0,6)	5,06 (0,60; 42,85)	0,14
GO-FORWARD	89	2 (2,3)	133	6 (4,5)	0,50 (0,10; 2,41)	0,39
Kay2008	37	4 (10,8)	34	6 (17,6)	0,61 (0,19; 1,99)	0,41
GO-FORTH	86	4 (4,7)	88	1 (1,1)	4,09 (0,47; 35;89)	0,20
Metaanaliza (fixed model)					0,88 (0,48; 1,60)	0,68







4.4.3.4 Infekcyjne działania niepożądane

4.4.3.4.1 Golimumab

Częstość występowania infekcyjnych działań niepożądanych w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-FORTH i Kay2008) była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 161. Również metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania infekcyjnych działań niepożądanych w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w stosunku z grupą placebo – Rycina 40.

* W badaniach COMET, TEMPO i Keystone 2011 nie raportowano pomiarów na skali VAS.

Tabela 161. Działania niepożądane – infekcyjne – golimumab 50 mg vs placebo.

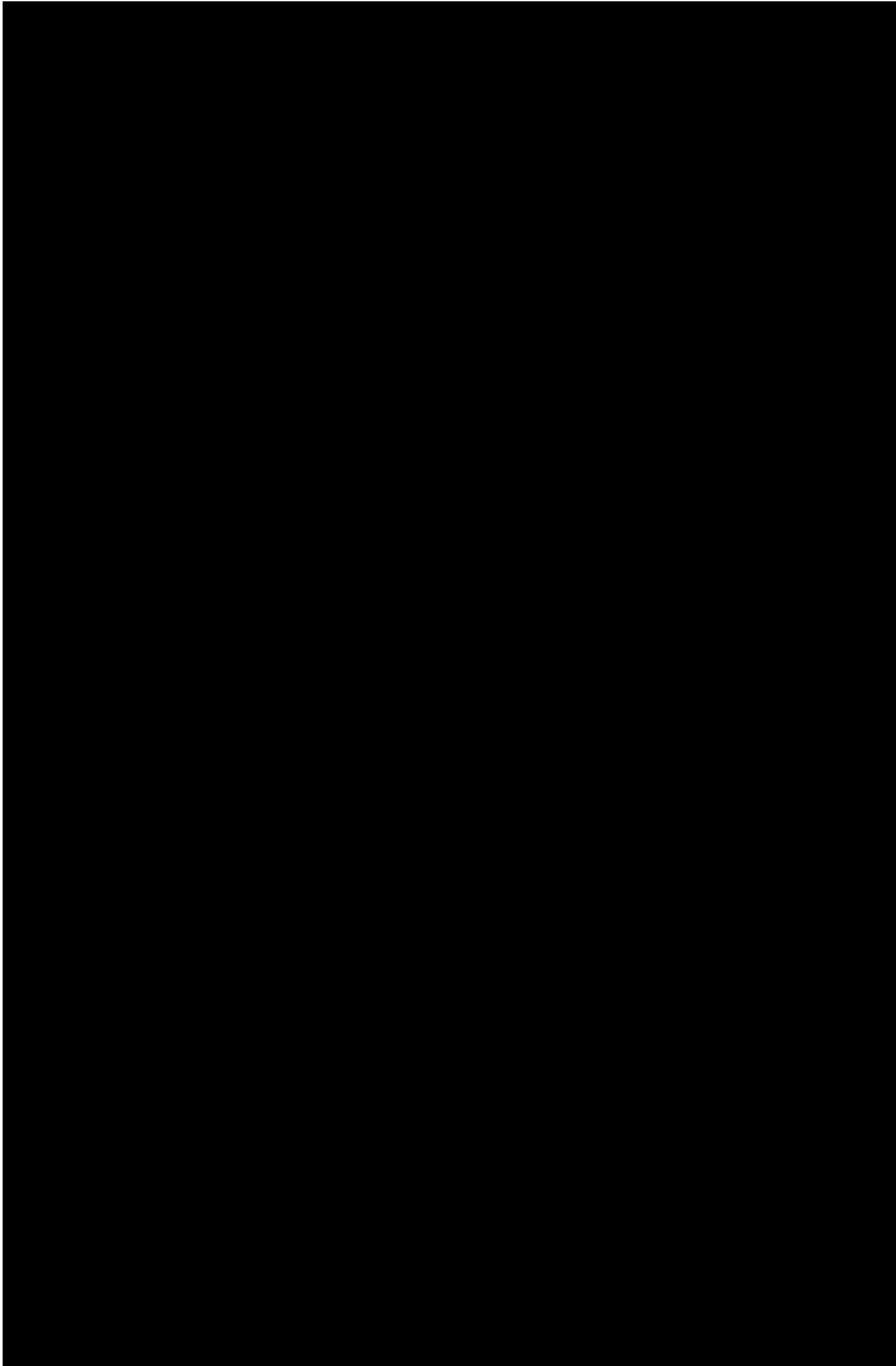
Badania	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-AFTER	152	53 (34,9)	155	51 (32,9)	1,06 (0,78; 1,45)	0,72
GO-BEFORE	158	54 (34,2)	160	52 (32,5)	1,05 (0,77; 1,44)	0,75
GO-FORWARD	89	25 (28,1)	133	32 (24,1)	1,17 (0,75; 1,83)	0,50
Kay2008	37	12 (32,4)	34	13 (38,2)	0,85 (0,45; 1,60)	0,61
GO-FORTH	86	36 (41,9)	88	39 (44,3)	0,94 (0,67; 1,33)	0,74
Metaanaliza (fixed model)					1,03 (0,87; 1,22)	0,71

Rycina 40. Działania niepożądane – infekcyjne – golimumab 50 mg vs placebo.



[Redacted content]

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



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 badaniu Keystone 2011 nie raportowano pomiarów na skali VAS.

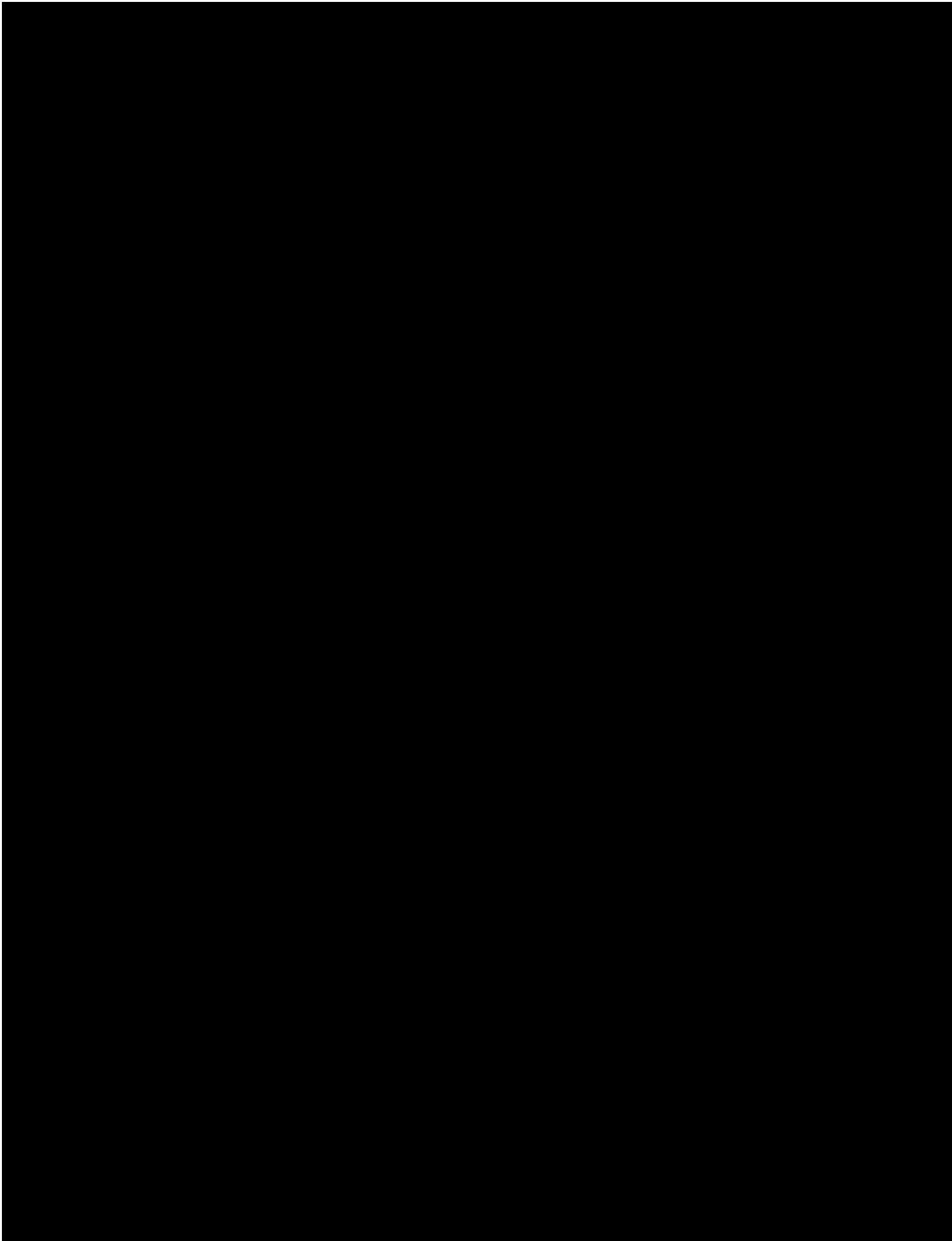
4.4.3.5 Poważne infekcje

4.4.3.5.1 Golimumab

Częstość poważnych infekcji w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-FORTH i Kay2008) była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 168 i Rycina 43. Również metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania poważnych infekcji w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w stosunku do grupy placebo.

Tabela 168. Działania niepożądane – poważne infekcje – golimumab 50 mg vs placebo.

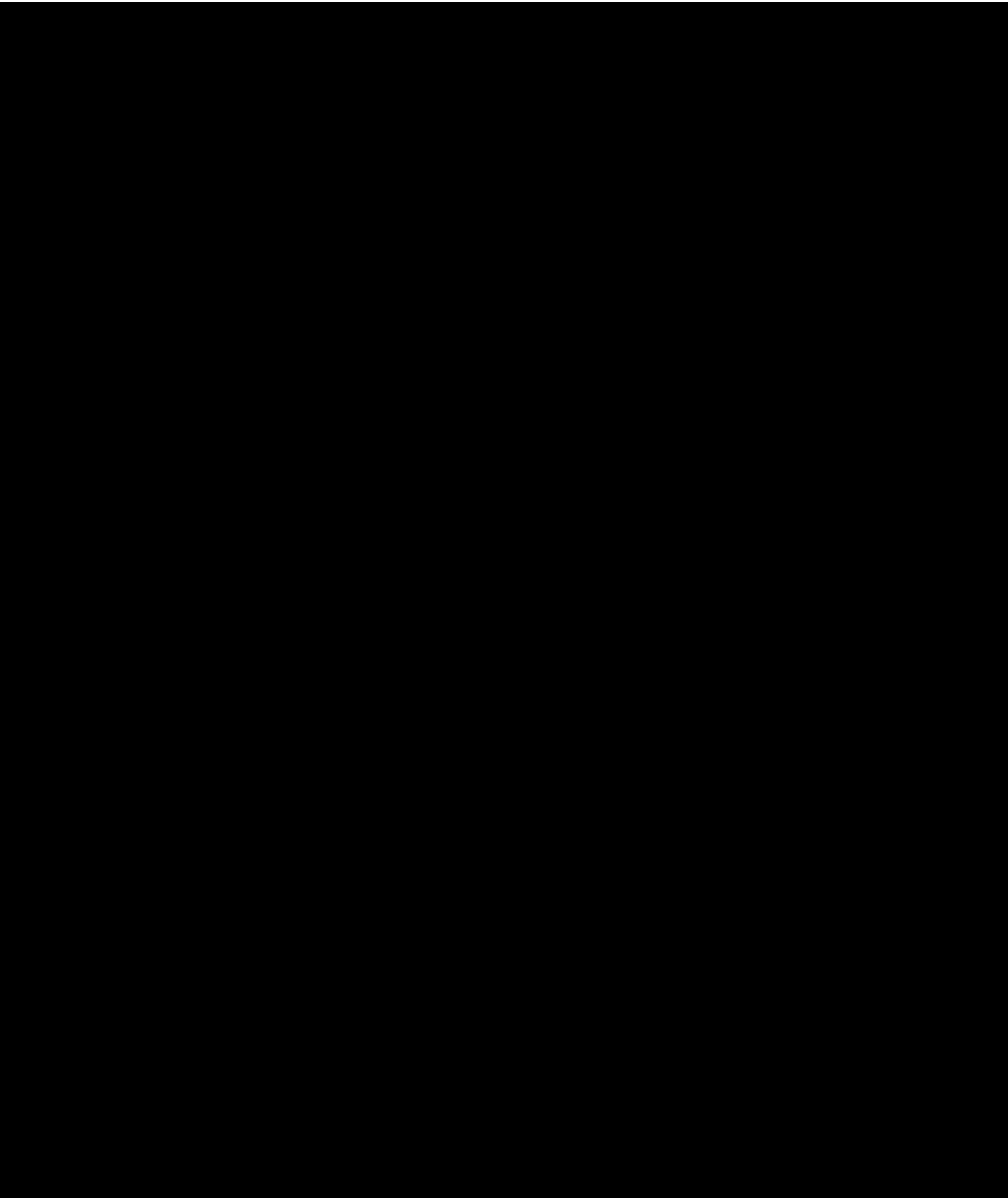
Badania	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-AFTER	152	5 (3,3)	155	5 (3,2)	1,02 (0,30; 3,45)	0,97
GO-BEFORE	158	2 (1,3)	160	3 (1,9)	0,68 (0,11; 3,99)	0,66
GO-FORWARD	89	2 (2,2)	133	1 (0,8)	2,99 (0,28; 32,47)	0,37
Kay2008	37	1 (2,7)	34	1 (2,9)	0,92 (0,06; 14,12)	0,95
GO-FORTH	86	0 (0)	88	0 (0)	-	-
Metaanaliza (fixed model)					1,07 (0,45; 2,51)	0,88

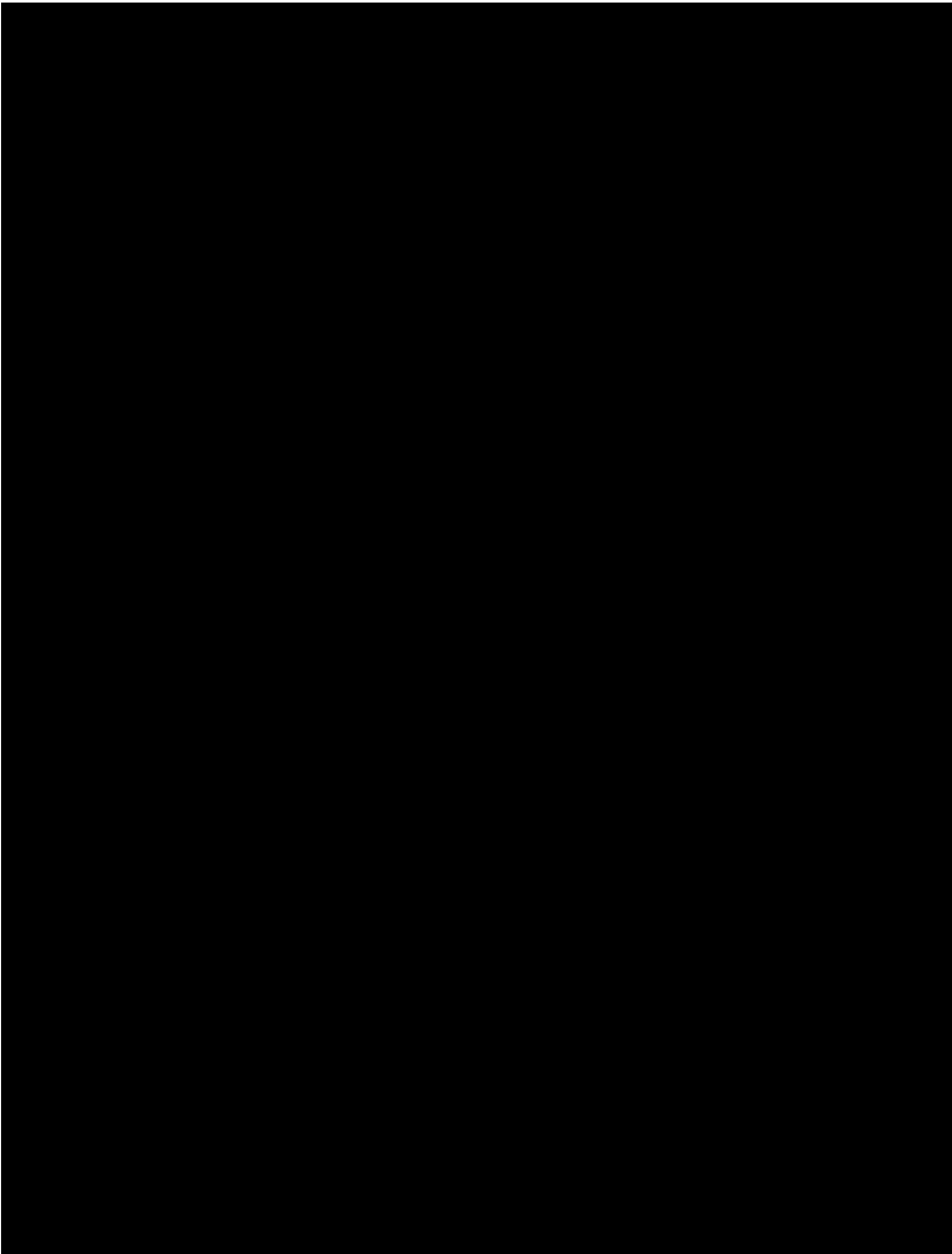


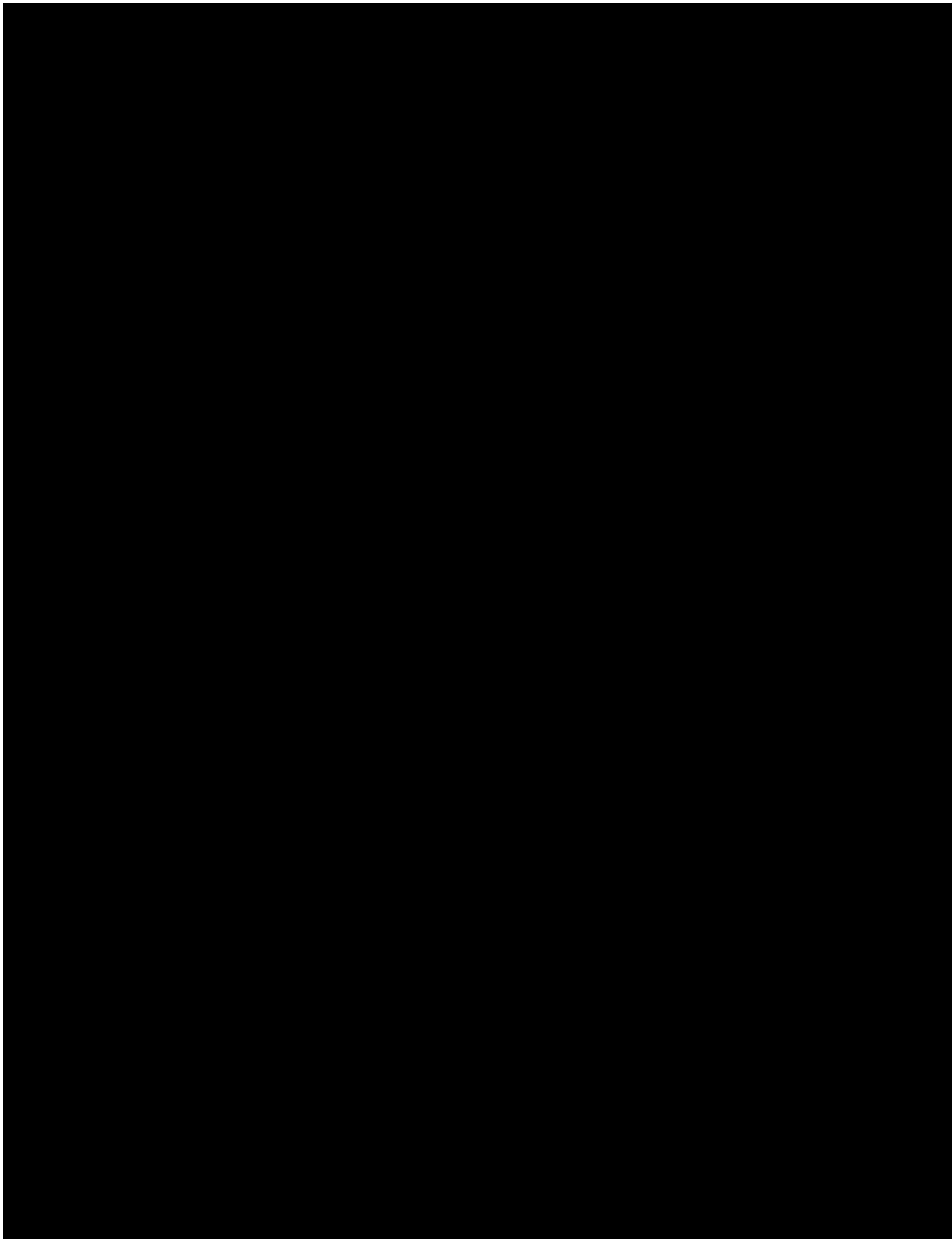
4.4.3.6 Działania niepożądane w miejscu iniekcji

4.4.3.6.1 Golimumab

Częstość występowania działań niepożądanych w miejscu iniekcji w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-FORTH i Kay2008) była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 175. Również metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania działań niepożądanych w miejscu iniekcji w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w stosunku do grupy placebo – patrz Rycina 45.









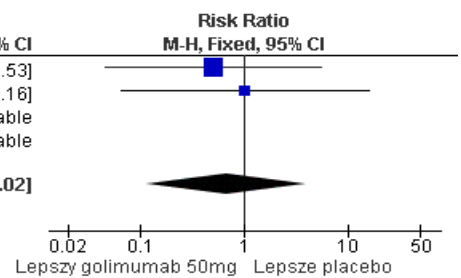
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	Risk Ratio
GO-BEFORE	1	158	2	160	66.7%	0.51 [0.05, 5.53]
GO-AFTER	1	152	1	155	33.3%	1.02 [0.06, 16.16]
GO-FORWARD	0	89	0	133		Not estimable
Kay2008	0	37	0	34		Not estimable
Total (95% CI)		436		482	100.0%	0.68 [0.11, 4.02]
Total events	2		3			

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.14$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.71$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 0.43$ ($P = 0.67$)



[Redacted text]

[Redacted text]

4.4.3.8 Rumień w miejscu iniekcji

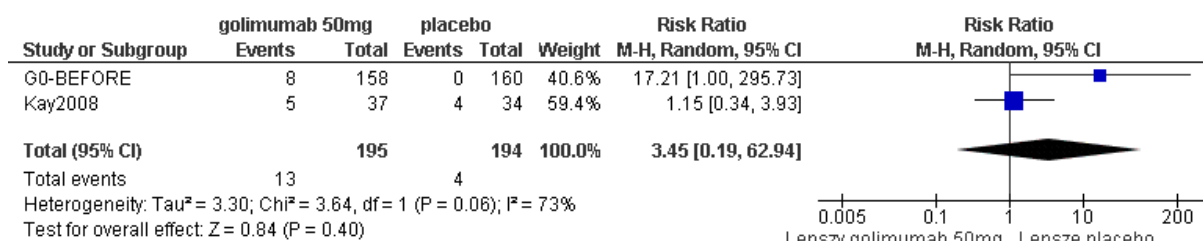
4.4.3.8.1 Golimumab

Częstość występowania rumienia w miejscu iniekcji w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w badaniu GO-BEFORE i Kay2008 była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 182 i Rycina 50. Również metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania działań niepożądanych w miejscu iniekcji w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo – patrz Tabela 182 i Rycina 50.

Tabela 182. Działania niepożądane – rumień w miejscu iniekcji – golimumab 50 mg vs placebo.

Badania	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-BEFORE	158	8 (5,1)	160	0 (0,0)	17,21 (1,00; 295,73)	0,05
Kay2008	37	5 (13,5)	34	4 (11,8)	1,15 (0,34; 3,93)	0,83
Metaanaliza (random model)					3,45 (0,19; 62,94)	0,40

Rycina 50. Działania niepożądane – rumień w miejscu iniekcji – golimumab 50 mg vs placebo.



4.4.3.9 Infekcje dróg oddechowych

4.4.3.9.1 Golimumab

Częstość występowania infekcji dróg oddechowych w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w badaniu GO-BEFORE i GO-AFTER była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 183 i Rycina 51. Również metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania infekcji dróg oddechowych w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w stosunku do grupy placebo – patrz Tabela 183 i rycina 51.

Tabela 183. Działania niepożądane – infekcje dróg oddechowych – golimumab 50 mg vs placebo.

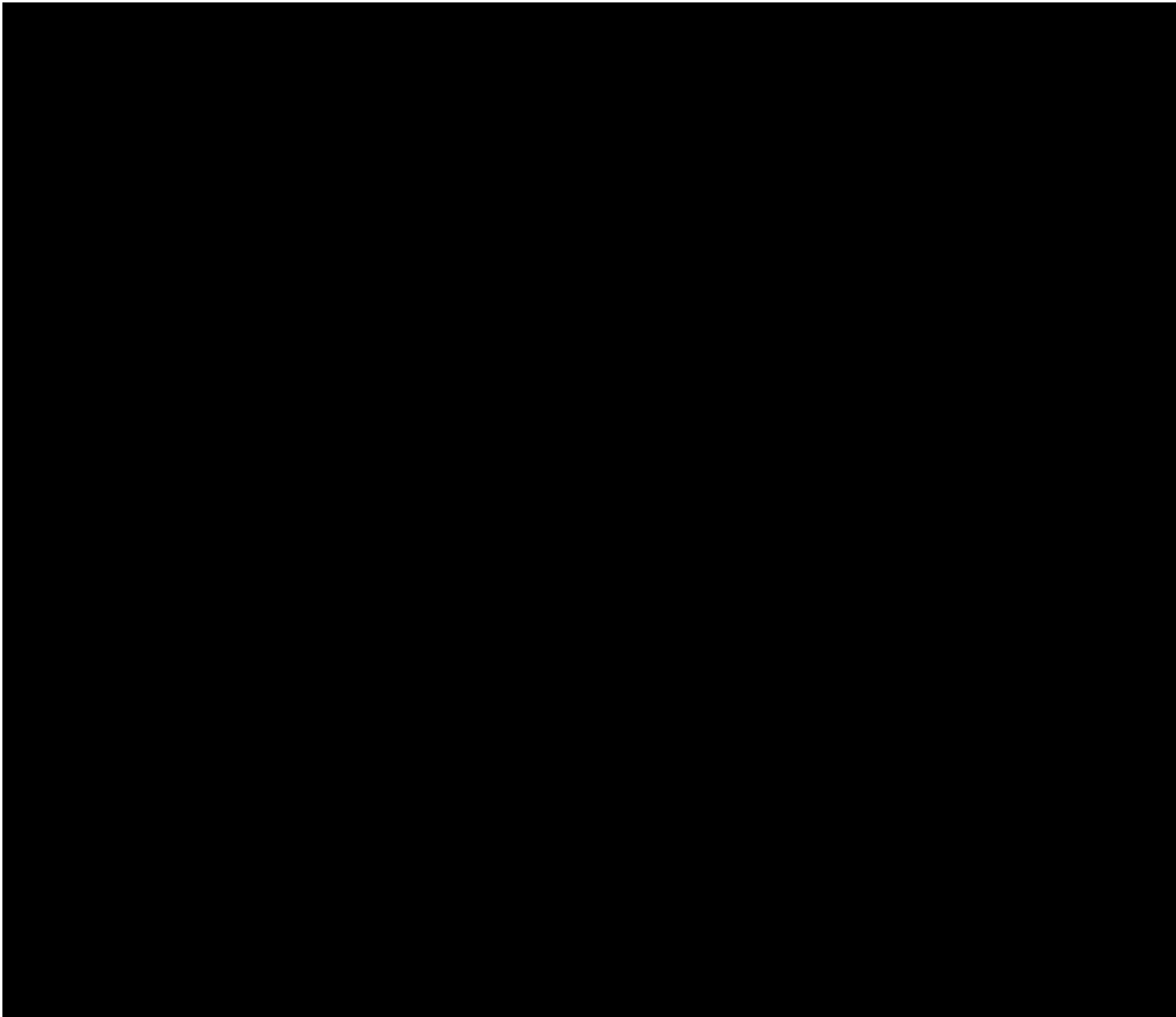
Badania	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-BEFORE	158	13 (8,2)	160	14 (8,8)	0,94 (0,46; 1,94)	0,87
GO-AFTER	152	11 (7,2)	155	10 (6,5)	1,12 (0,49; 2,56)	0,79
Metaanaliza (fixed model)					1,02 (0,59; 1,75)	0,96

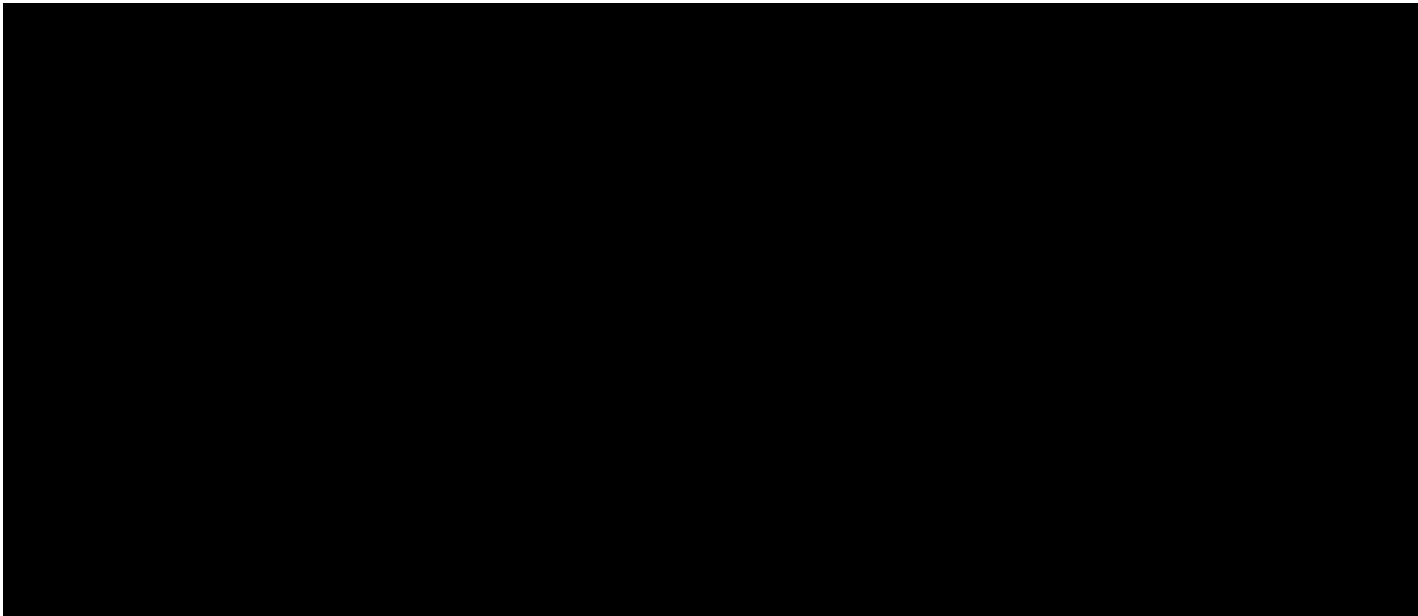
Rycina 51. Działania niepożądane – infekcje dróg oddechowych – golimumab 50 mg vs placebo.

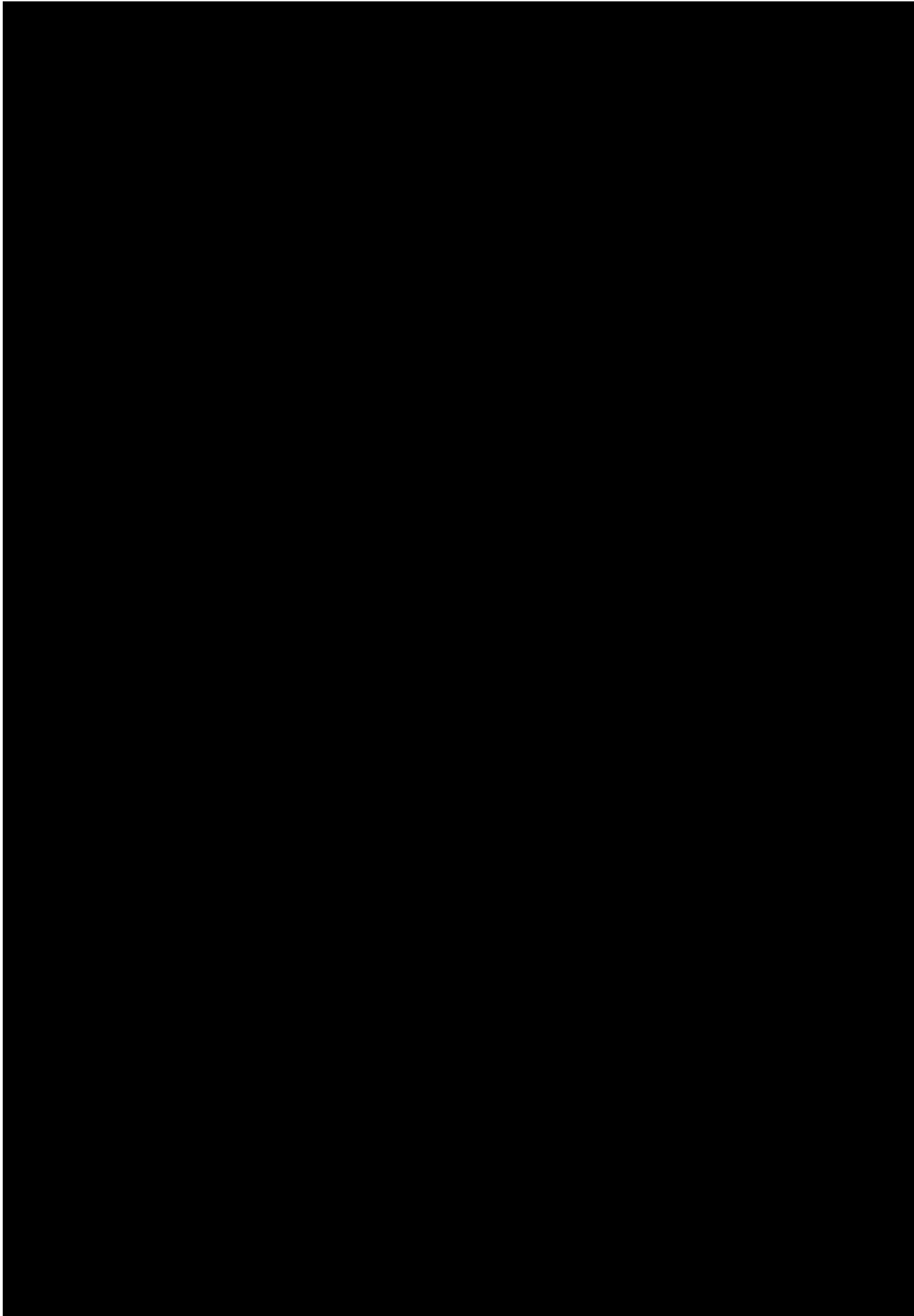


[Redacted content]









4.4.3.10 Ból głowy

4.4.3.10.1 Golimumab

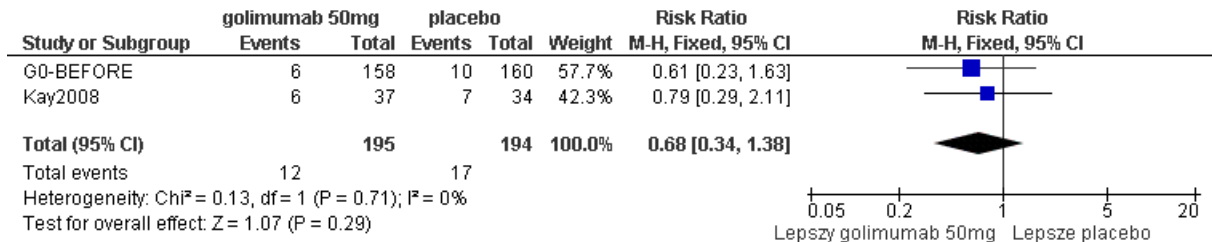
Częstość występowania bólu głowy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w badaniu GO-BEFORE i Kay2008 była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 189 i Rycina 54. Również metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania bólu głowy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w stosunku do grupy placebo.

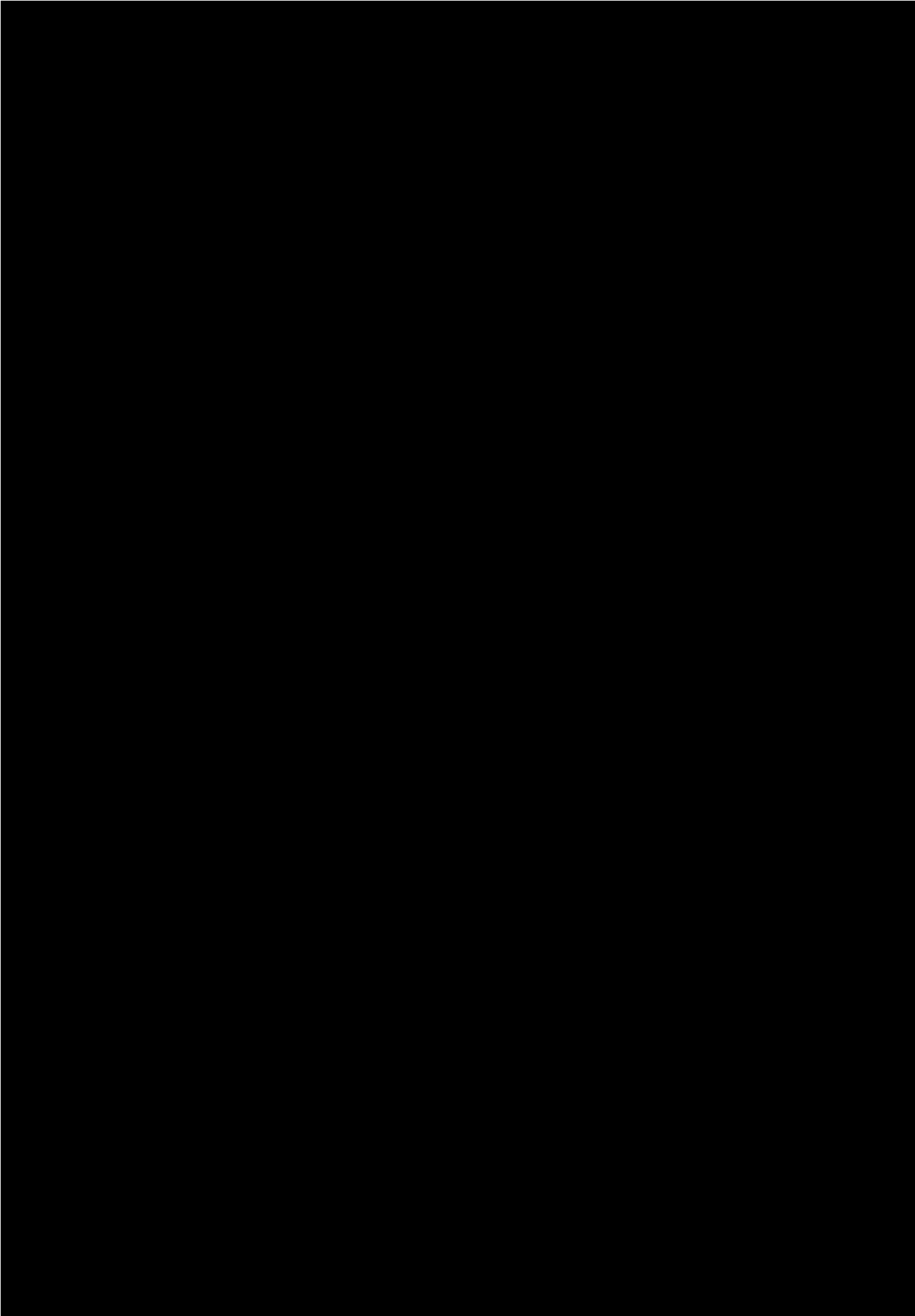
* W badaniu Keystone 2011 nie raportowano pomiarów na skali VAS.

Tabela 189. Działania niepożądane – ból głowy – golimumab 50 mg vs placebo.

Badania	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-BEFORE	158	6 (3,8)	160	10 (6,2)	0,61 (0,23; 1,63)	0,32
Kay2008	37	6 (16,2)	34	7 (20,6)	0,79 (0,29; 2,11)	0,64
Metaanaliza (fixed model)					0,68 (0,34; 1,38)	0,29

Rycina 54. Działania niepożądane – ból głowy – golimumab 50 mg vs placebo.





• [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

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

4.4.3.11 Nadciśnienie tętnicze

4.4.3.11.1 Golimumab

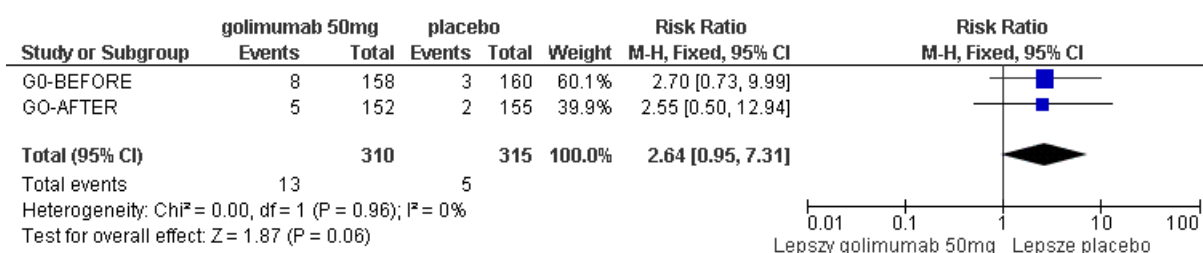
Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w badaniu GO-BEFORE i GO-AFTER była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz i Rycina 57. Również metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania nadciśnienia tętniczego w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w stosunku do grupy placebo – patrz tabela 195 i rycina 57.

* W badaniu Keystone 2011 nie raportowano pomiarów na skali VAS.

Tabela 195. Działania niepożądane – nadciśnienie tętnicze – golimumab 50 mg vs placebo.

Badania	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-BEFORE	158	8 (5,1)	160	3 (1,9)	2,70 (0,73; 9,99)	0,14
GO-AFTER	152	5 (3,3)	155	2 (1,3)	2,55 (0,50; 12,94)	0,26
Metaanaliza (fixed model)					2,64 (0,95; 7,31)	0,06

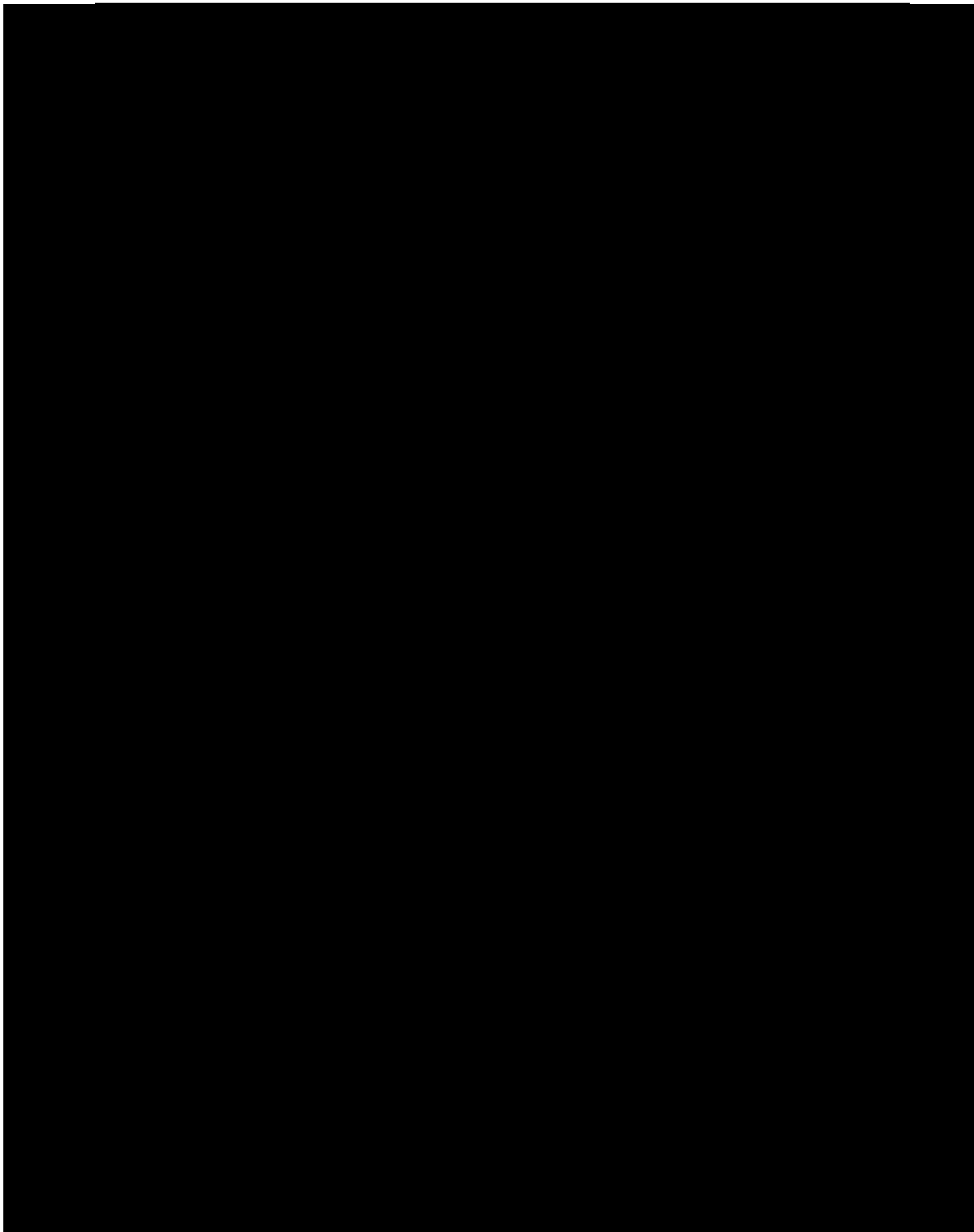
Rycina 57. Działania niepożądane – nadciśnienie tętnicze – golimumab 50 mg vs placebo.

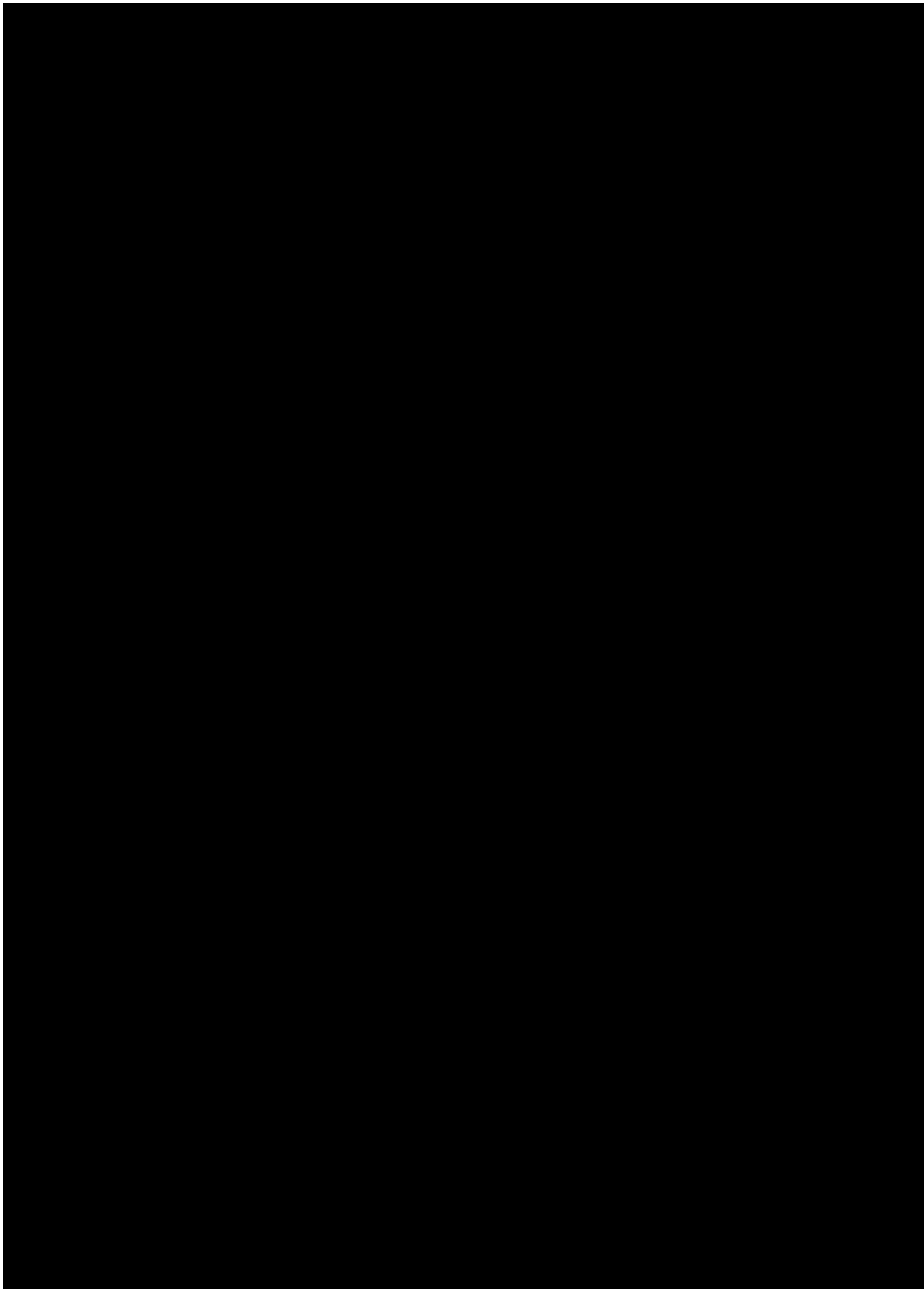


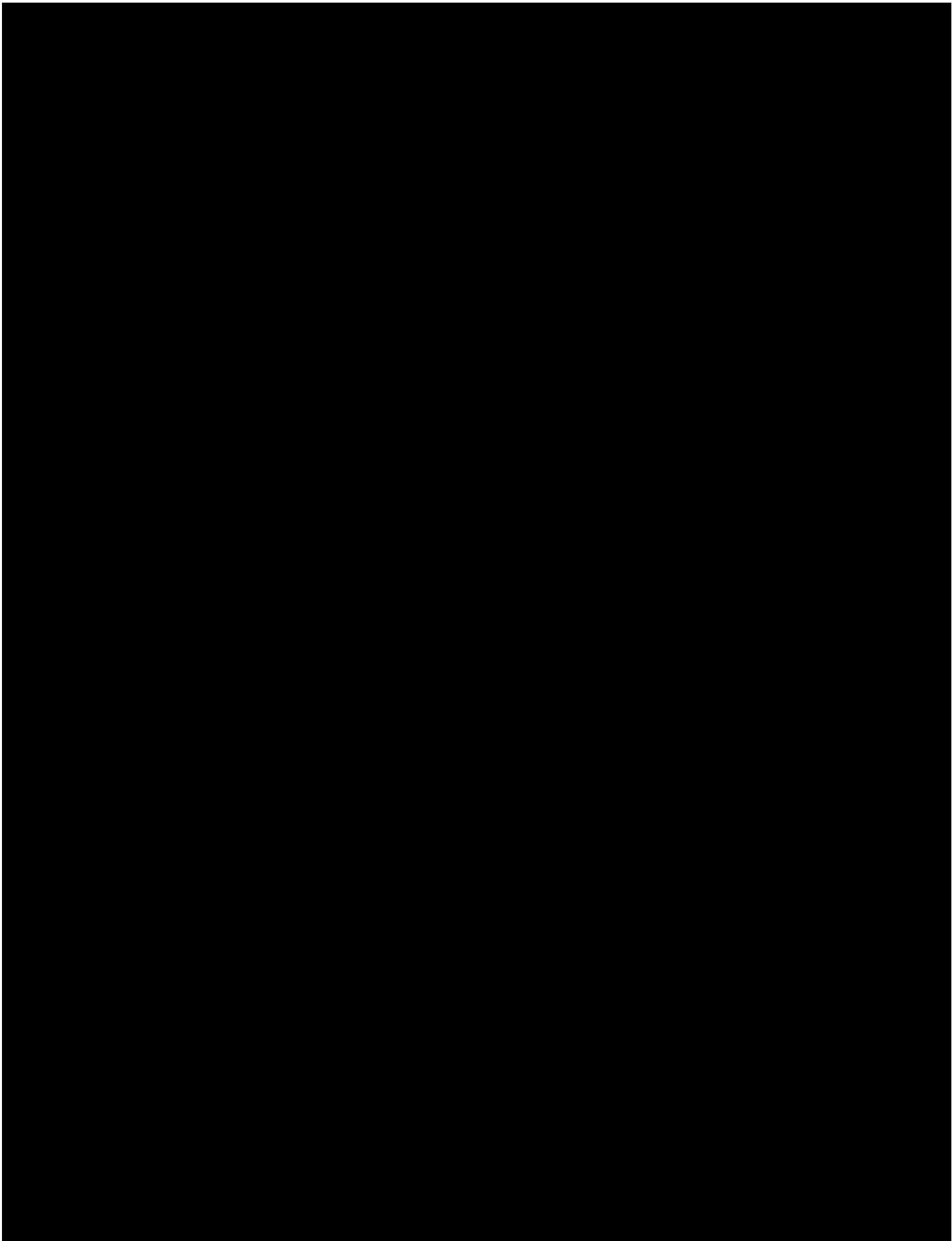
[Redacted table content]

Badania	golimumab 50 mg		placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	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]

* dane z clinicaltrials.gov





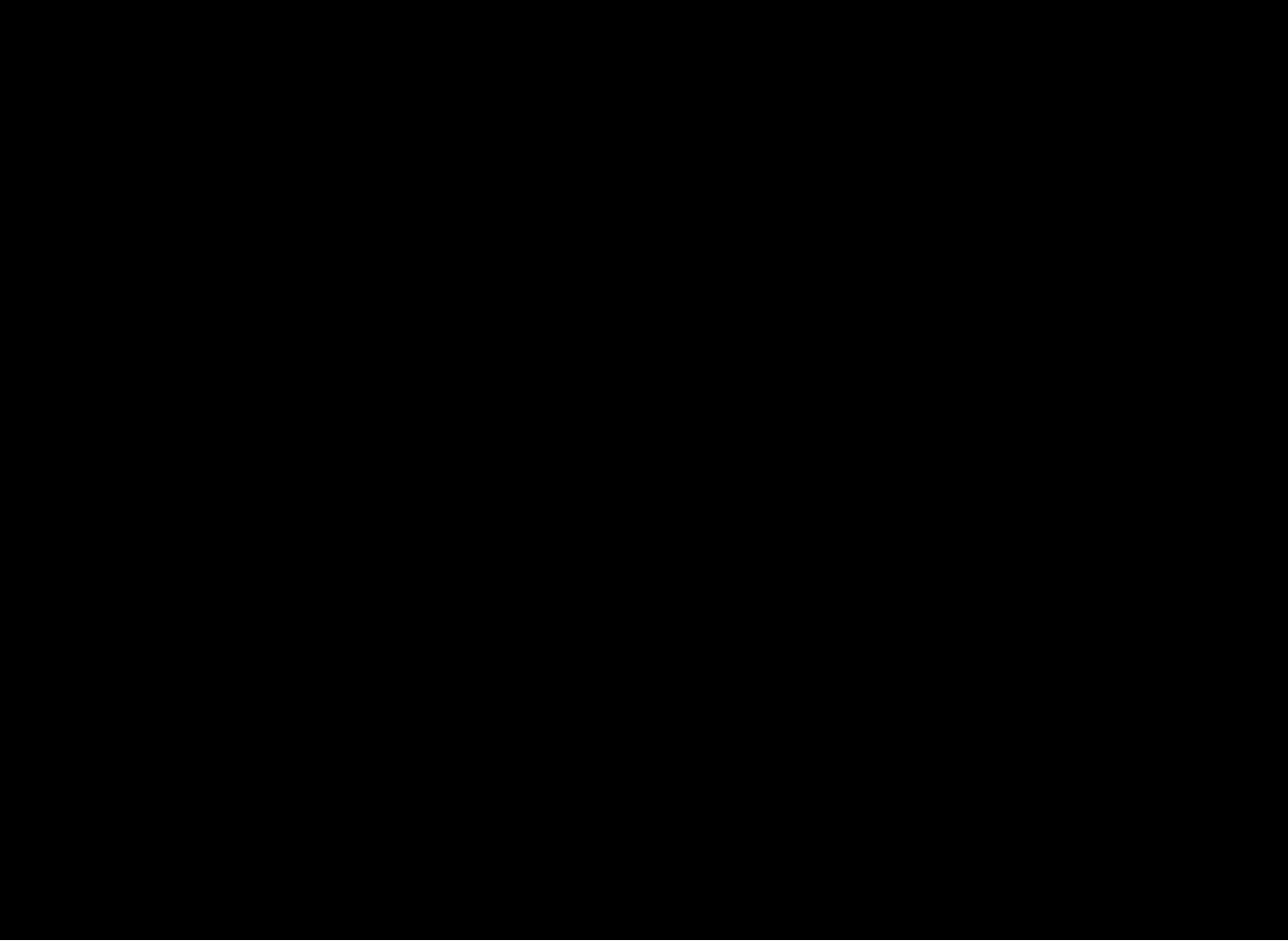


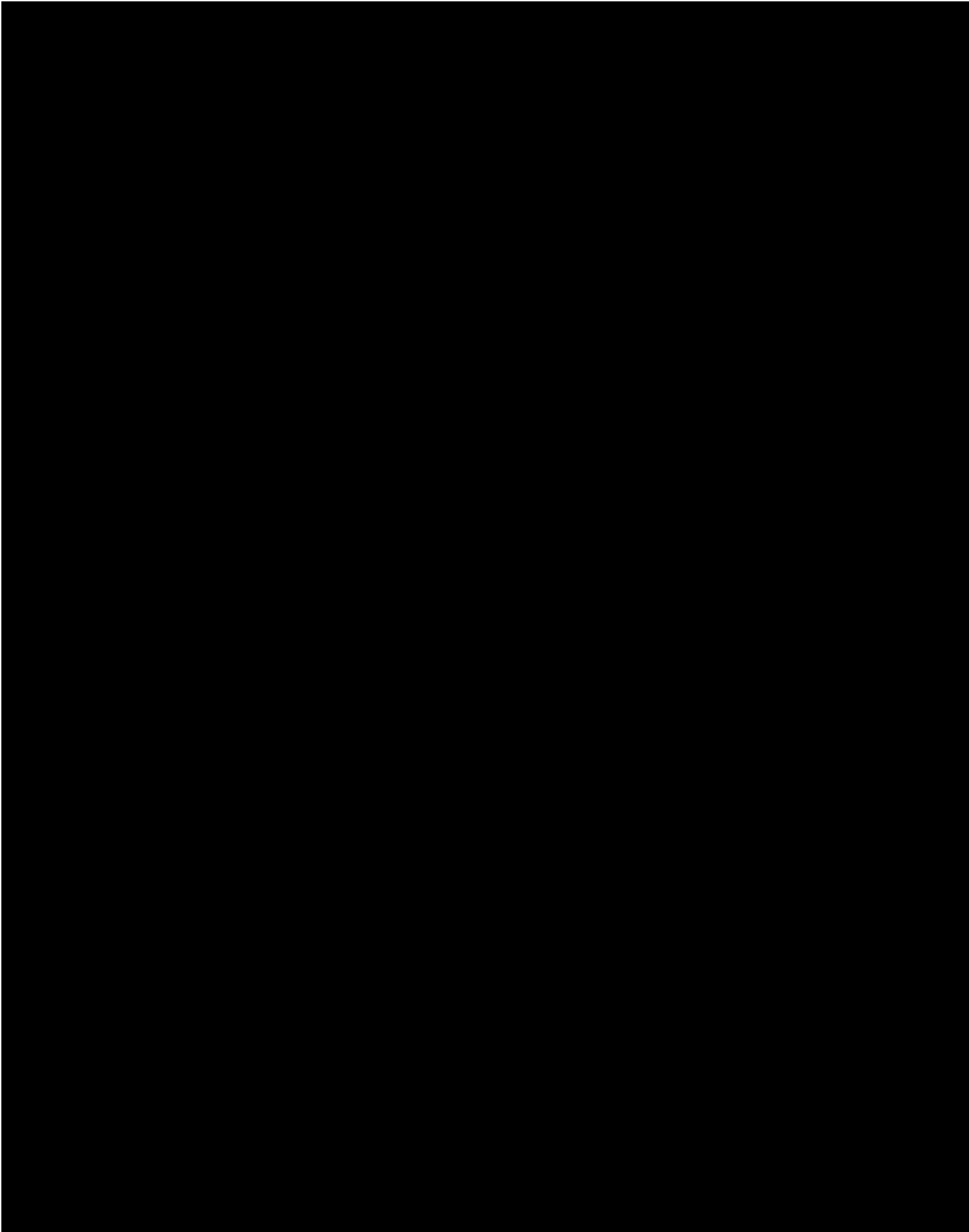


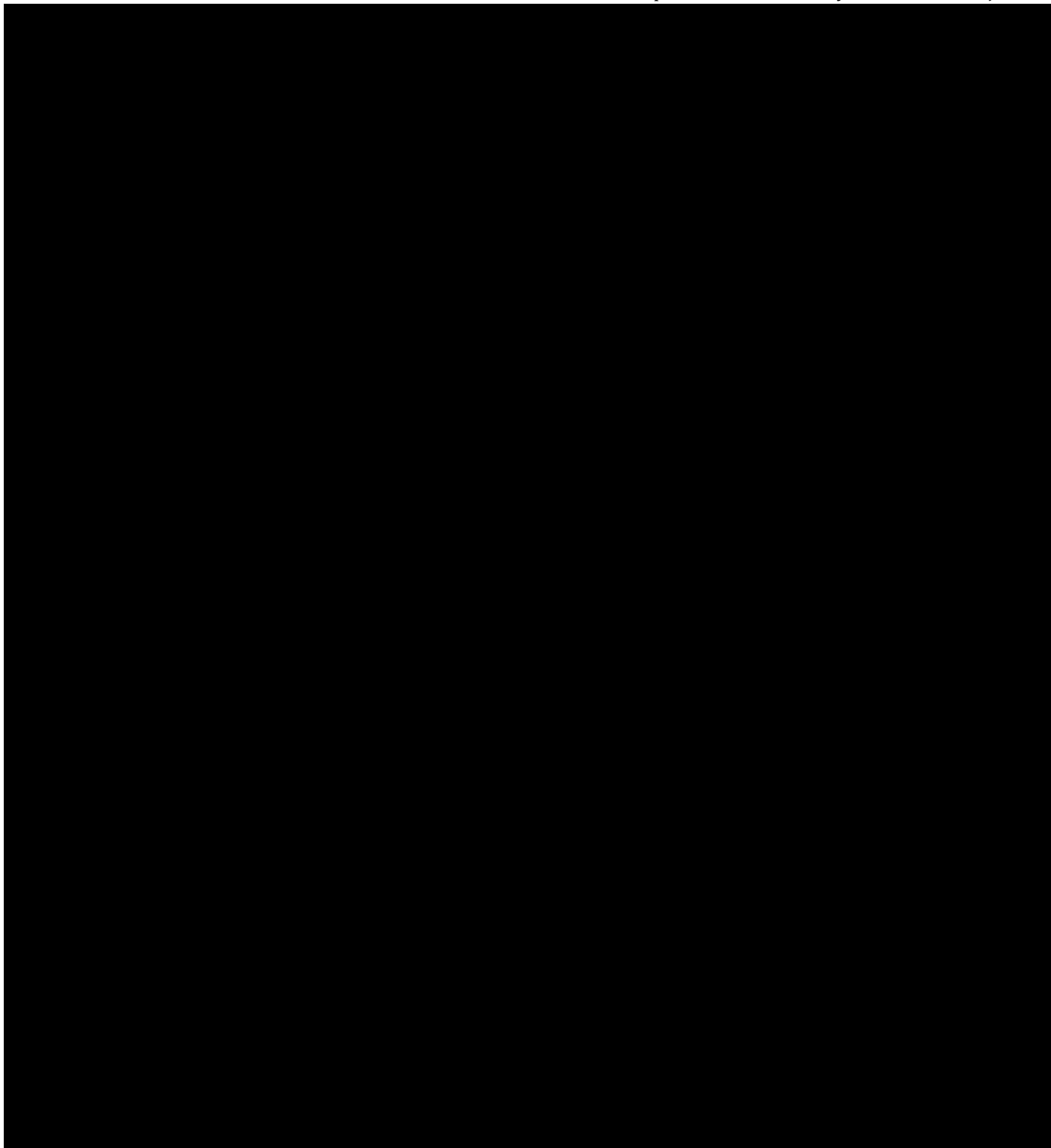
4.4.3.13 Mdłości

4.4.3.13.1 Golimumab

Częstość występowania mdłości w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w badaniu GO-BEFORE i Kay2008 była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 205 i Rycina 61. Również metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania mdłości w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w stosunku do grupy placebo.







* W badaniu Keystone 2011 nie raportowano pomiarów na skali VAS.

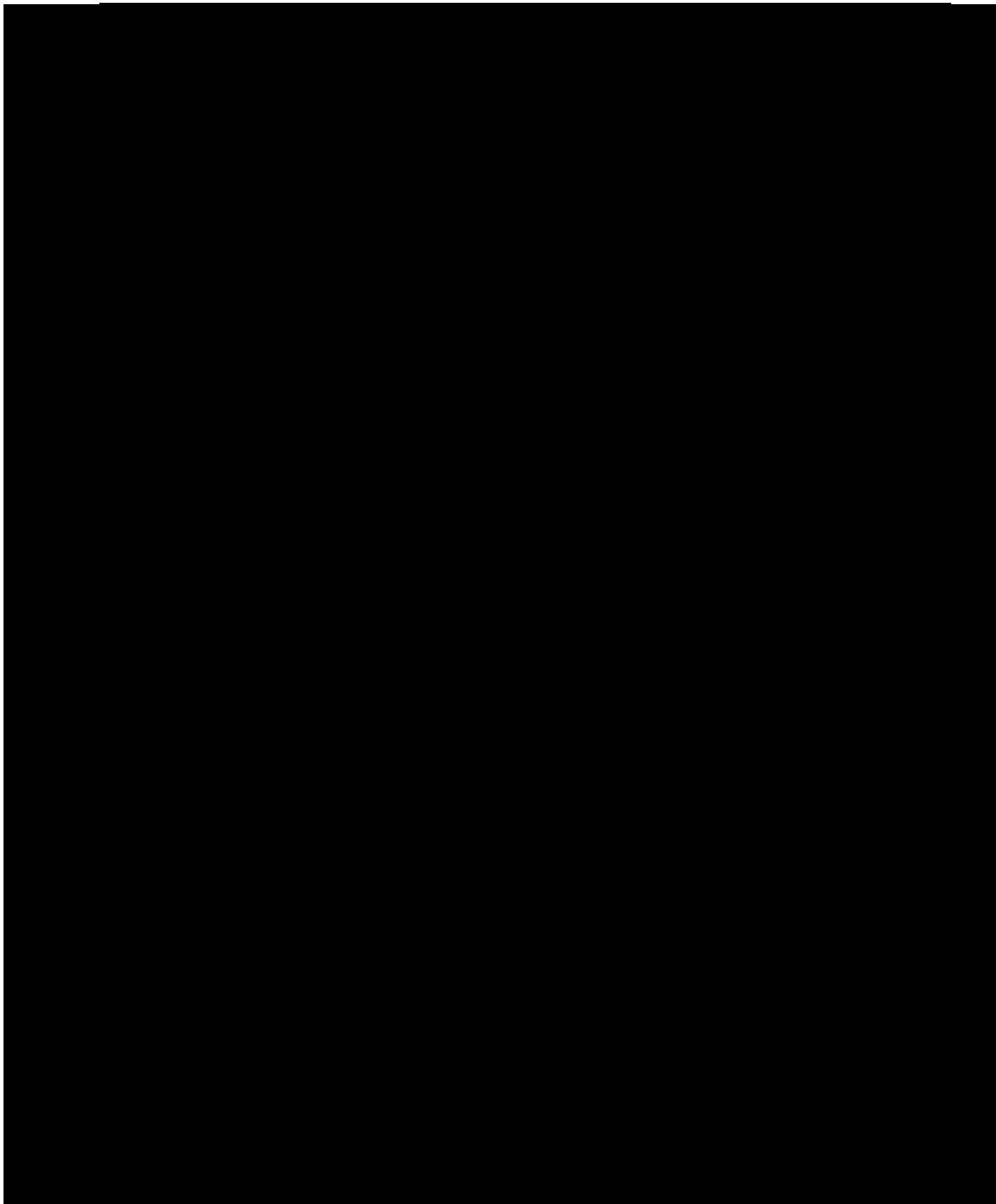
4.4.3.14 Ból brzucha

4.4.3.14.1 Golimumab

Częstość występowania bólu brzucha w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w badaniu GO-BEFORE była istotnie wyższa w porównaniu z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 211.

Tabela 211. Działania niepożądane – ból brzucha – golimumab 50 mg vs placebo.

Badania	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-BEFORE	158	9 (5,7)	160	1 (0,6)	9,11 (1,17; 71,10)	0,03	19,7 (11,3; 79,6)



* dane z clinicaltrials.gov

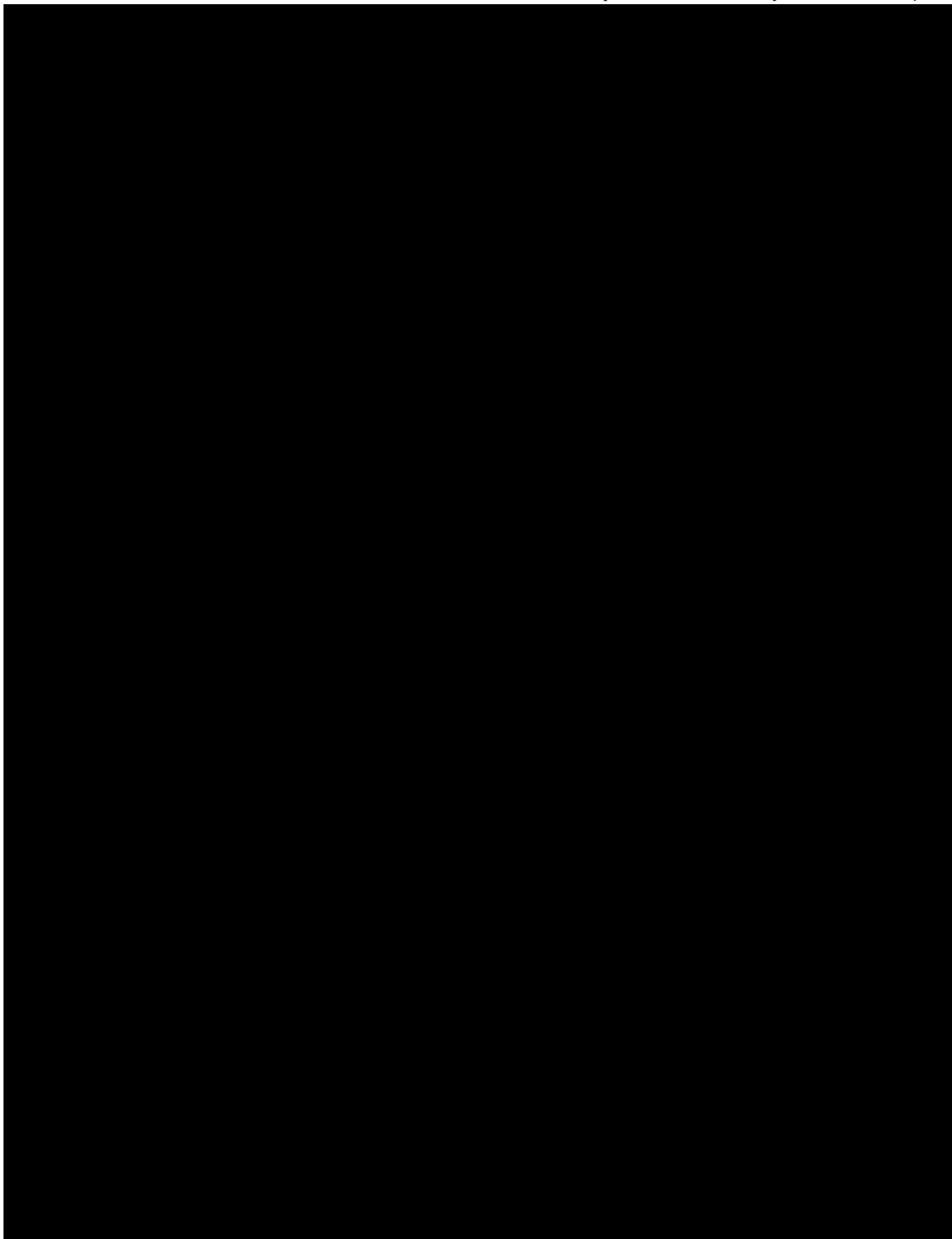
4.4.3.15 Dyspepsja

4.4.3.15.1 Golimumab

Częstość występowania dyspepsji w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w badaniu GO-BEFORE była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 215.

Tabela 215. Działania niepożądane – dyspepsja – golimumab 50 mg vs placebo.

Badania	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-BEFORE	158	10 (6,3)	160	7 (4,4)	1,45 (0,56; 3,71)	0,44



4.4.3.16 Zaostrzenie objawów RZS

4.4.3.16.1 Golimumab

Częstość zaostrzeń objawów RZS w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w badaniu Kay2008 i GO-AFTER była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 219 i Rycina 66. Również metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania zaostrzeń objawów RZS w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w stosunku do grupy placebo.

Tabela 219. Działania niepożądane – zaostrzenie RZS – golimumab 50 mg vs placebo.

Badania	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-AFTER	152	9 (5,9)	155	16 (10,3)	0,57 (0,26; 1,26)	0,17
Kay2008	37	6 (16,2)	34	7 (20,6)	0,79 (0,29; 2,11)	0,64
Metaanaliza (fixed model)					0,64 (0,35; 1,19)	0,16

Rycina 66. Działania niepożądane – zaostrzenie RZS – golimumab 50 mg vs placebo.



[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

* dane z clinicaltrials.gov

4.4.3.17 Kaszel

4.4.3.17.1 Golimumab

Częstość występowania kaszlu w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w badaniu GO-AFTER była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo – patrz Tabela 223.

Tabela 223. Działania niepożądane – kaszel – golimumab 50 mg vs placebo.

Badania	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-AFTER	152	11 (7,2)	155	5 (3,2)	2,24 (0,80; 6,30)	0,13

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

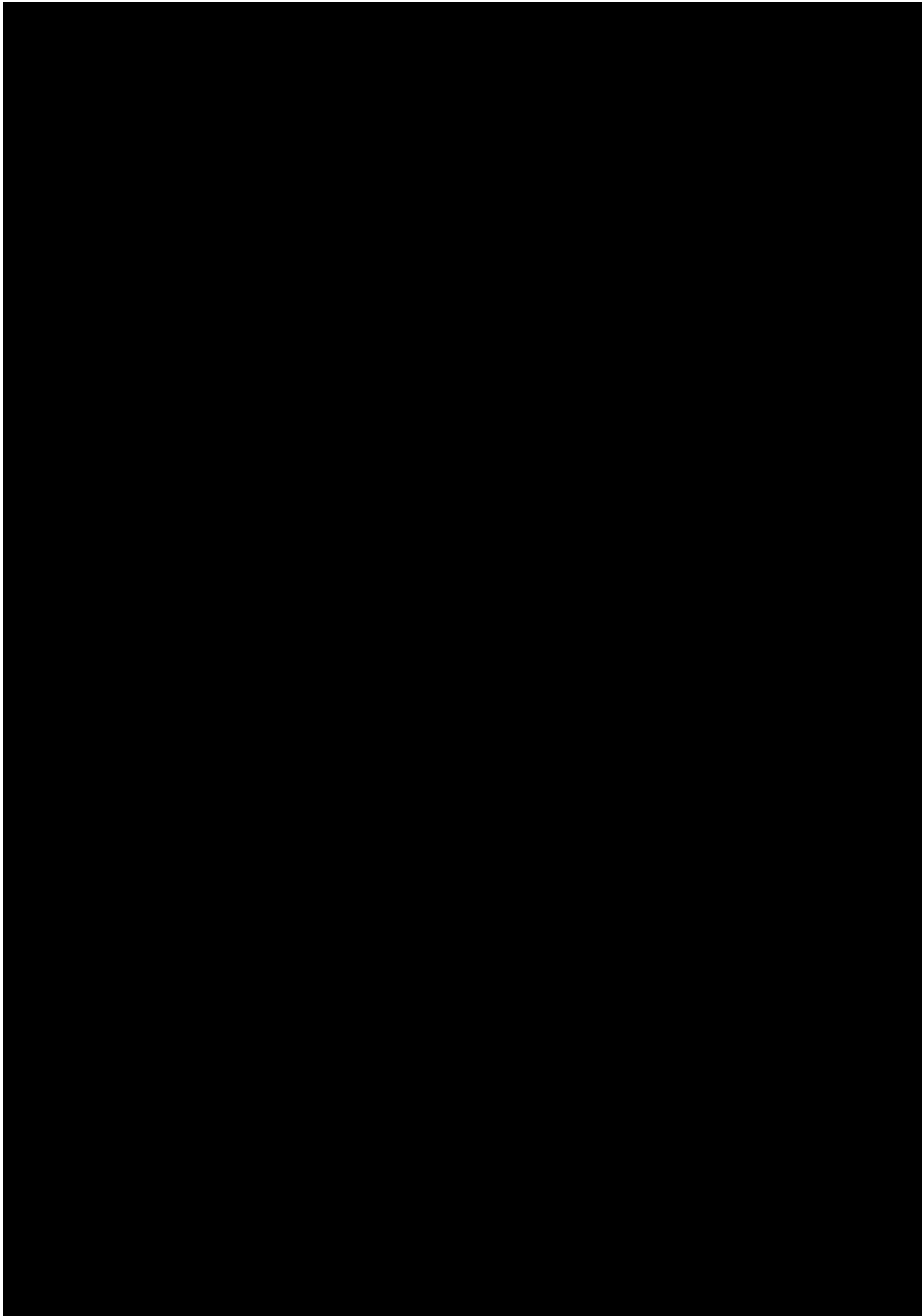
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

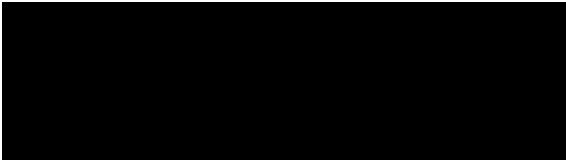
[Redacted text]

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



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

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



5 Dyskusja i ograniczenia

5.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania golimumabu w terapii RZS

[Redacted text block]

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.1.6.

[Redacted text block]

Do dnia 15.05.2012 zidentyfikowano 5 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu – badania GO-BEFORE, GO-AFTER, GO-FORWARD, GO-FORTH i Kay2008.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

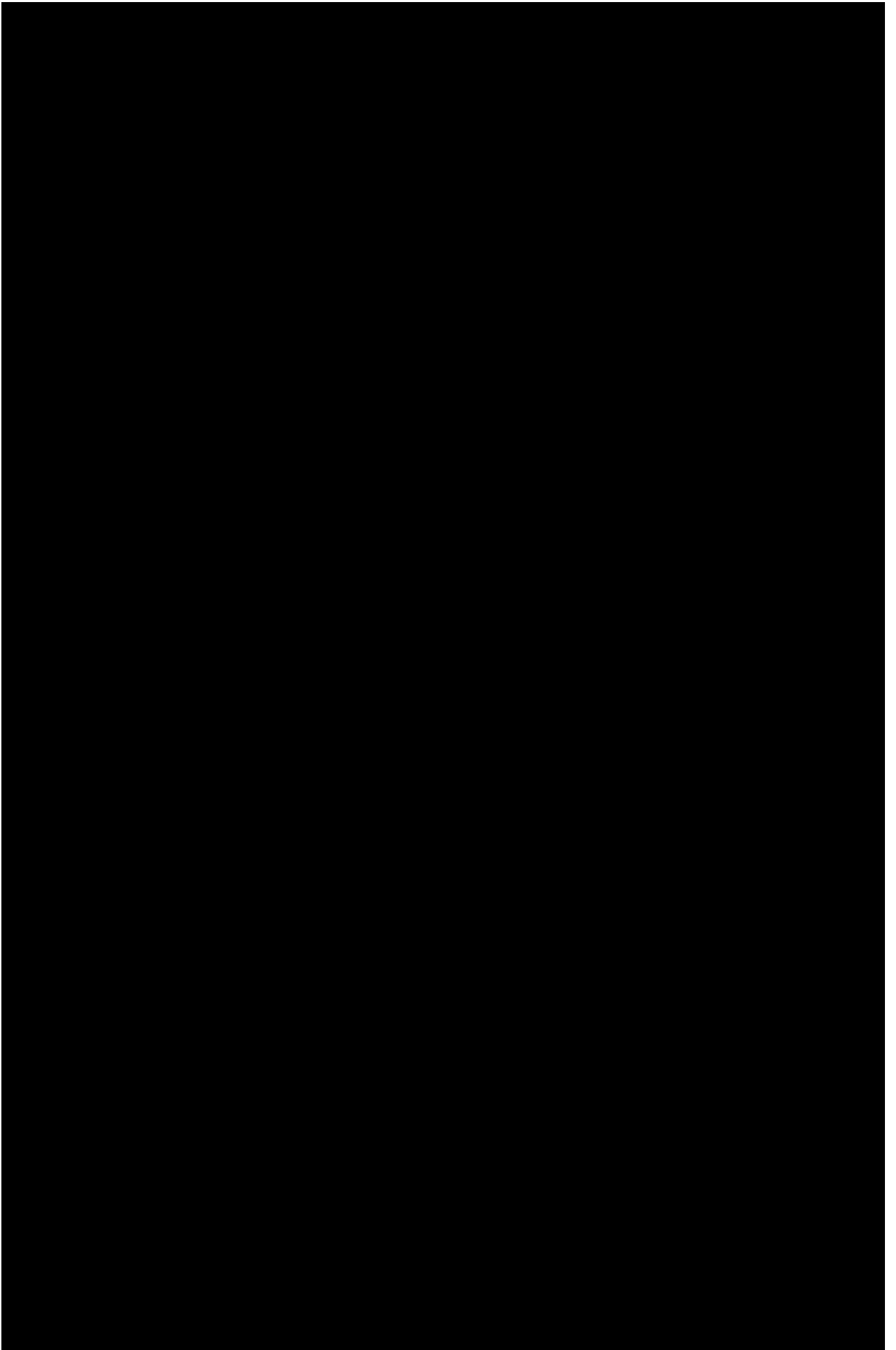
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W populacji pacjentów z aktywną postacią RZS, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, u których zawiodło dotychczasowe leczenie LMPCh, w tym również metotreksatem

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

z aktywną wczesną postacią RZS, nieleczonych wcześniej metotreksatem:

- Golimumab jest nieznacznie bardziej skuteczny od monoterapii metotreksatem w zakresie redukcji objawów choroby ocenianych wg kryteriów ACR.

[Redacted text block]

W populacji pacjentów z aktywną postacią RZS, leczonych wcześniej innymi inhibitorami TNF-alfa (II linia leczenia)

- Golimumab jest istotnie bardziej skuteczny od monoterapii metotreksatem w zakresie redukcji objawów choroby ocenianych wg kryteriów ACR.

• [Redacted text block]

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że:

- Terapia golimumabem w dawce 50 mg jest bezpieczna – częstość działań niepożądanych (z wyjątkiem bólu brzucha, nowotworów) była porównywalna w stosunku do placebo.

Porównanie pośrednie wykazało, że golimumab:

q [Redacted text block]

5.4 Siła dowodów

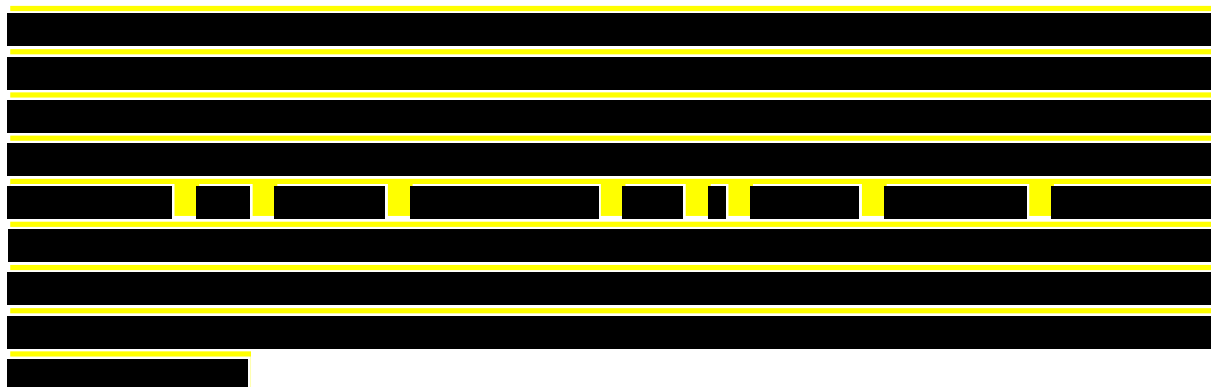
W przypadku golimumabu siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności leczenia, ocenianego głównie jako odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR i EULAR, należy uznać za dość dużą w przypadku porównań z placebo. Również siła dowodów dotyczących bezpieczeństwa leczenia w przypadku golimumabu wydaje się zadawalająca. Mimo że dane dotyczące skuteczności leczenia pochodzą z ograniczonej liczby badań i w związku z tym dotyczą stosunkowo nielicznej populacji pacjentów (patrz wyżej), to poprawna metodyka tych badań oraz wysoka jakość pozwalają na wiarygodne wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w stosunku do placebo.

5.5 Wpływ stosowanych dawek na występowanie działań niepożądanych

W niniejszym opracowaniu ocenie poddano jedną dawkę golimumabu – 50 mg.

6 Podsumowanie i wnioski

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano pięć randomizowanych, kontrolowanych badań oceniających skuteczność golimumabu u pacjentów z RZS. Trzy spośród nich dotyczyły populacji pacjentów z RZS, u których zawiodła dotychczasowa terapia LMPCh, w tym metotreksatem. Pozostałe badania dotyczyły populacji leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub populacji z wczesnym RZS, u których nie stosowano wcześniej metotreksatu. We wszystkich badaniach komparatorem dla golimumabu było placebo.

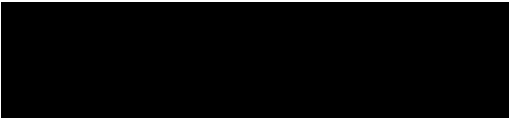


██████████ dowodów można wnioskować, że w populacji pacjentów z RZS, u których zawiodła dotychczasowa terapii LMPCh, w tym metotreksatem, golimumab w porównaniu z placebo:

- istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR – NNT dla odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 przy 14-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 3, 4 i 9, a przy 24-tygodniowej kuracji odpowiednio 3, 4 i 7;
- istotnie zwiększa szansę na uzyskanie co najmniej umiarkowanej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR – NNT przy 14-tygodniowej i 24-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 3 i 3;
- istotnie zwiększa szansę na uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR – NNT przy 14-tygodniowej i 24-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 4 i 3;
- istotnie zwiększa szansę na uzyskanie remisji choroby wg kryteriów EULAR – NNT przy 14-tygodniowej i 24-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 7 i 6.

W populacji pacjentów z wczesnym RZS, u których nie stosowano wcześniej metotreksatu, golimumab w porównaniu z placebo:

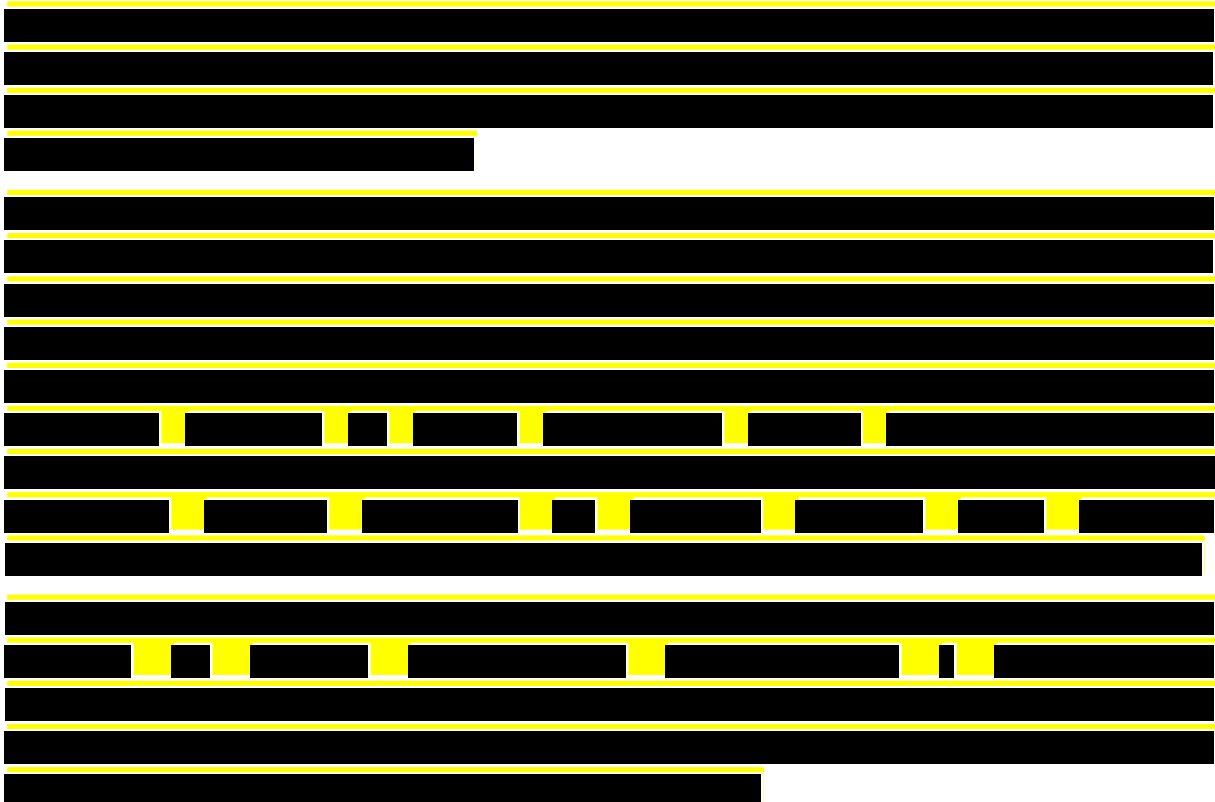
- istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 – NNT=8 przy 24-tygodniowej kuracji, ale nie zwiększa szansy na uzyskanie ACR50 i ACR70;

- 
-
- istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR – NNT przy 24-tygodniowej kuracji wynosi 7;
 - istotnie zwiększa szansę na uzyskanie remisji choroby wg kryteriów EULAR – NNT przy 24-tygodniowej kuracji wynosi 9.

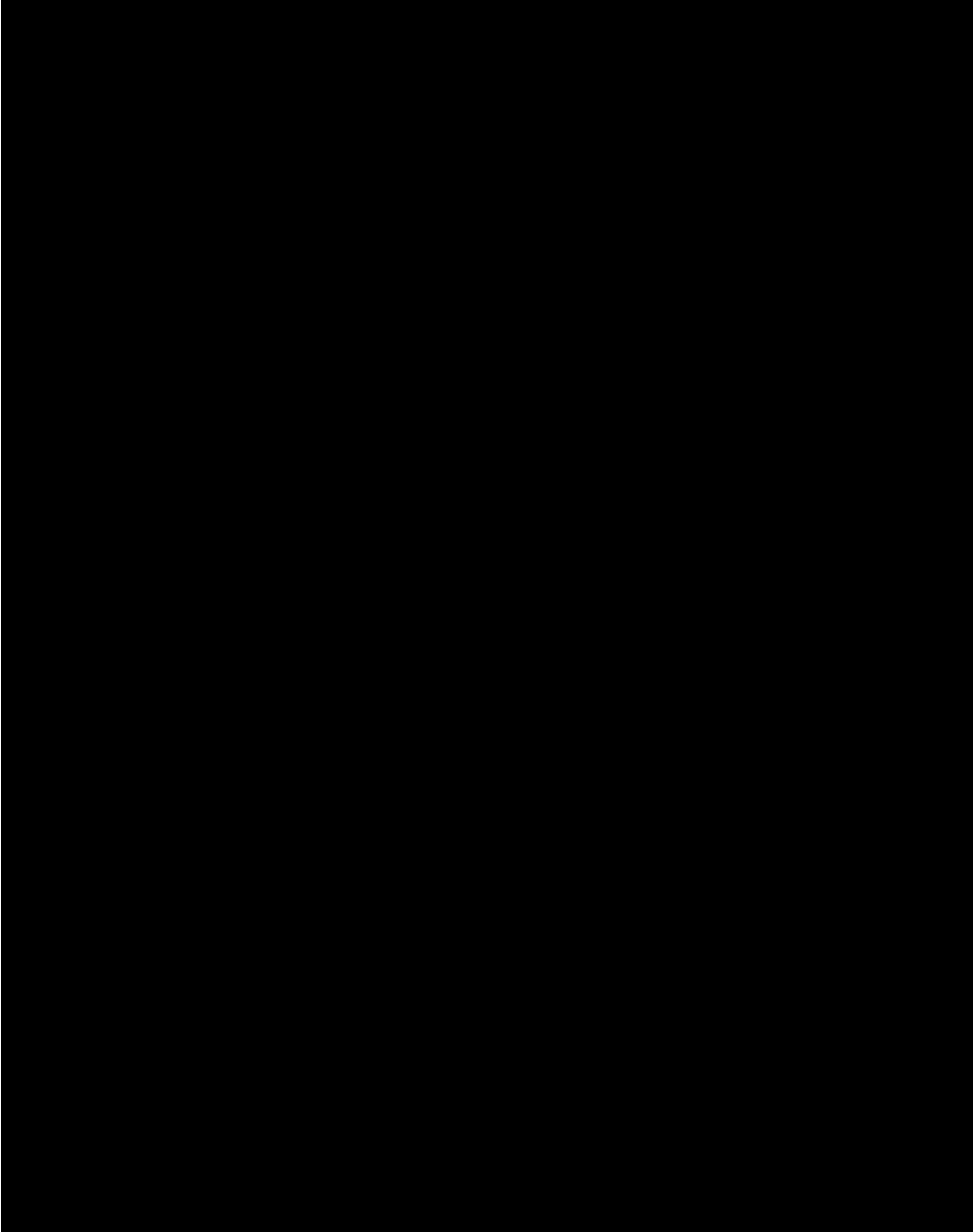
W populacji pacjentów z RZS, u których stosowano wcześniej inne inhibitory TNF-alfa golimumab w porównaniu z placebo:

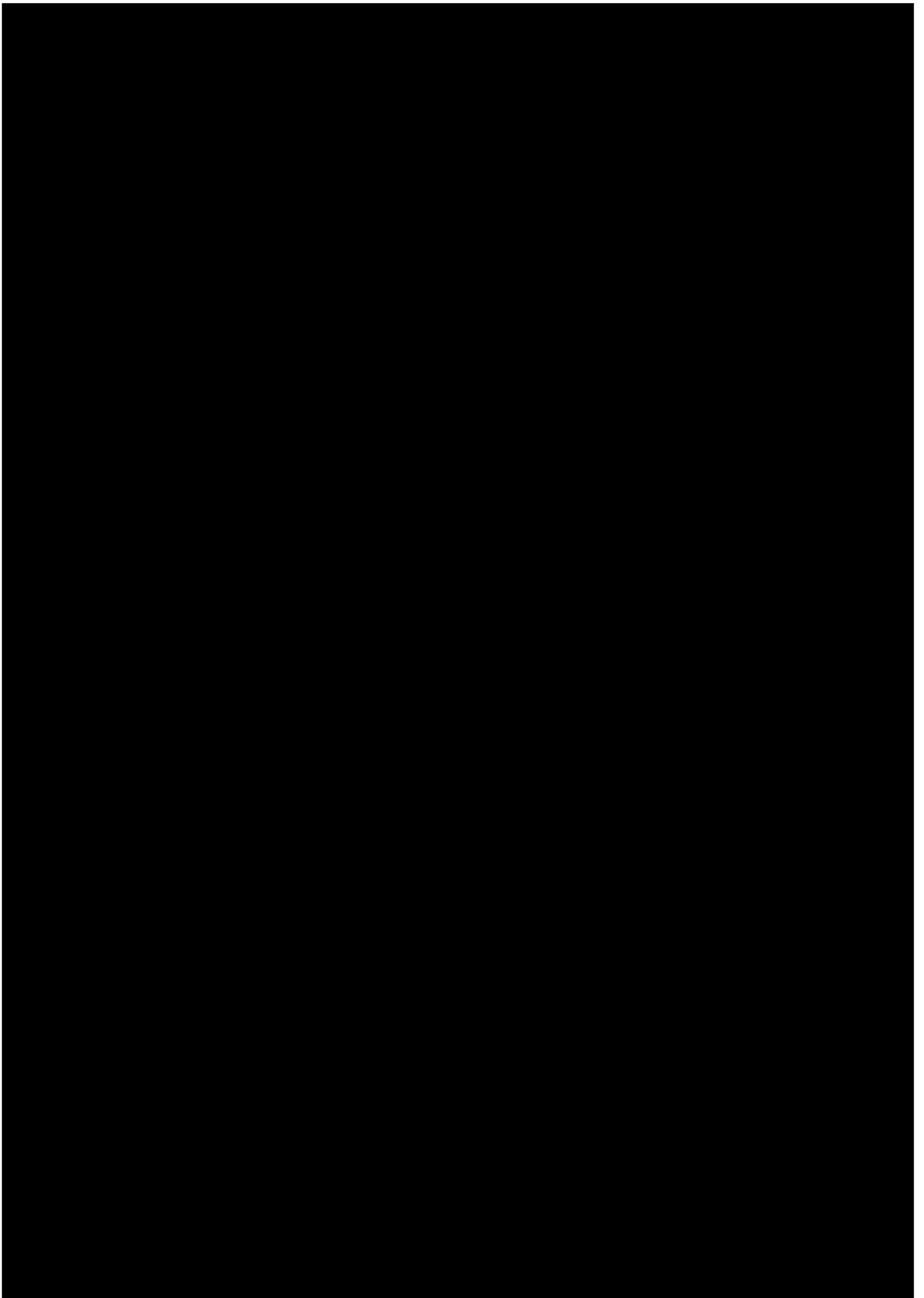
- istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR – NNT dla odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 przy 14-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 5, 8 i 13, a przy 24-tygodniowej kuracji odpowiednio 5, 7 i 13;
- istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR – NNT przy 14-tygodniowej i 24-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 4 i 3;
- istotnie zwiększa szansę na uzyskanie remisji choroby wg kryteriów EULAR – NNT przy 24-tygodniowej kuracji wynosi 10.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (z wyjątkiem działań niepożądanych w miejscu iniekcji i nadciśnienia tętniczego), w tym również poważnych działań niepożądanych i infekcji w trakcie leczenia golimumabem w dawce 50 mg jest porównywalne z ryzykiem dla grupy placebo.



[Redacted content]





Aneks 2. Prace włączone do opracowania

GOLIMUMAB

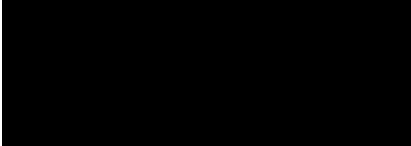
GO-AFTER

PEŁNY RAPORT

1. Smolen J.S. Kay J. Doyle M.K. Landewe R. Matteson E.L. Wollenhaupt J. Gaylis N. Murphy F.T. Neal J.S. Zhou Y. Visvanathan S. Hsia E.C. Rahman M.U. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor (alpha) inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *The Lancet* (2009) 374:9685 (210-221)
2. Smolen JS, Kay J, Landewé RB, Matteson EL, Gaylis N, Wollenhaupt J, Murphy FT, Zhou Y, Hsia EC, Doyle MK. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar 29. [Epub ahead of print]

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

1. J. Smolen, J. Kay, M.K. Doyle, R. Landewé, E.L. Matteson, J. Wollenhaupt, N. Gaylis, F. Murphy, J. Neal, Y. Zhou, S. Visvanathan, E.C. Hsia, M.U. Rahman. Golimumab, a Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Injected Every 4 Weeks: Efficacy & Safety in RA Patients Previously Treated with Anti-TNF α Agents (GO-AFTER Study). ACR Annual Meeting 2008, abstract nr 968.
2. J. Kay, M.K. Doyle, J. Smolen; J. Buchanan, E.L. Matteson, E.C. Hsia, R. Landewe, Y. Zhou, S. Parasuraman, M.U. Rahman. Golimumab Significantly Improves Physical Function & Fatigue in RA Patients Previously Treated with Anti-TNF α Agents: Results from the GO-AFTER Study. ACR Annual Meeting 2008, abstract nr 1035
3. J. Buchanan, R. Fleischmann, M.C. Genovese, J. Kay, E.C. Hsia, M.K. Doyle, M.U. Rahman, C. Han, S. Parasuraman. Golimumab significantly improves self-reported productivity in patients with rheumatoid arthritis: results from three phase III studies. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl3):242.
4. J. Smolen, M.K. Doyle, J. Kay, E.L. Matteson, R. Landewe, E.C. Hsia, Y. Zhou, M.U. Rahman. Golimumab is efficacious in anti-tnf agent experienced patients with active rheumatoid arthritis regardless of type of agent or reason for discontinuation of prior anti-tnf agent: results from the GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl3):242.
5. J. Kremer, C. Ritchlin, A. Mendelsohn, D. Baker, L. Kim, J. Han, P. Taylor. Golimumab, a new human anti-tnf-alfa antibody, administered intravenously in



patients with active rheumatoid arthritis: 24-week efficacy and safety results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl3):121

6. J. Kay, M.K. Doyle, J. Smolen, J. Buchanan, E.L. Matteson, E.C. Hsia, R. Landewe, Y. Zhou, S. Parasuraman, M.U. Rahman. Golimumab significantly improves physical function & fatigue in ra patients previously treated with anti-tnf-alfa agents: results from the GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl3):423.
7. J. Smolen, J. Kay, M.K. Doyle, R. Landewé, E.L. Matteson, J. Wollenhaupt, N. Gaylis, F. Murphy, J. Neal, O. Zamani, Y. Zhou, S. Visvanathan, E.C. Hsia, M.U. Rahman. Golimumab, a new human anti-tnf-alpha monoclonal antibody, subcutaneously administered every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who were previously treated with anti-tnf-alpha agent (s): results of the randomized, double-blind, placebo-c. *Ann Rheum Dis* 2008;67 (Suppl II):50.
8. J. Buchanan, R. Fleischmann, M.C. Genovese, J. Kay, E.C. Hsia, M.K. Doyle, M.U. Rahman, C. Han, S. Parasuraman. Golimumab Significantly Improves Self-Reported Productivity in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from Three Phase III studies. ACR 2008 annual meeting abstract nr 1027.
9. J. S. Smolen, Jonathan Kay, M. K. Doyle, R. Landewé, E. L. Matteson, J. Wollenhaupt, N. B. Gaylis, F. T. Murphy, J. Neal, Y. Zhou⁰, S. Visvanathan⁰, E. C. Hsia and M. U. Rahman. Golimumab in Rheumatoid Arthritis Patients Previously Treated with Anti-TNF- α Agents (GO-AFTER Study): Week 52 Results. ACR Annual Meeting 2009, abstract nr1669
10. J. S. Smolen, M. K. Doyle, Jonathan Kay, E. L. Matteson, R. Landewé, E. C. Hsia, Y. Zhou and M. U. Rahman. Golimumab Is Efficacious in Anti-TNF Agent Experienced Patients with Active RA Regardless of Type of Agent or Reason for Discontinuation of Prior Anti-TNF Agent: Results From the GO-AFTER Study. ACR Annual Meeting 2009, abstract nr 1664
11. J.S. Smolen, J. Kay, M. Doyle, R. Landew, E.L. Matteson, J. Wollenhaupt, N. Gaylis, F.T. Murphy, Y. Zhou, S. Visvanatha, E.C. Hsia, M.U. Rahman, GO-AFTER Study Investigators. Golimumab in rheumatoid arthritis patients previously treated with anti-tnf alpha agents: 2 year results from go-after study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):681.

Kay2008

PEŁNY RAPORT

1. Kay J., Matteson E.L., Dasgupta B., Nash P., Durez P., Hall S., Hsia E.C., Han J., Wagner C., Xu Z., Visvanathan S., Rahman M.U. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized,

double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58 (4):964-75

2. Visvanathan S, Wagner C, Rojas J, Kay J, Dasgupta B, Matteson EL, Mack M, Baker DG, Rahman MU. E-selectin, interleukin 18, serum amyloid a, and matrix metalloproteinase 9 are associated with clinical response to golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *J Rheumatol.* 2009 Jul;36(7):1371-9. Epub 2009 Jun 1. Erratum in: *J Rheumatol.* 2011 Jan;38(1):183.

DONIESIENIE KONFERENCYJNE

1. J. Kay, E.L. Matteson, B. Dasgupta, P. Nash, P. Durez, S. Hall, J. Han, M.U. Rahman. DAS28 responses in patients with active rheumatoid arthritis who received golimumab and methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65 (Suppl II):323

GO-BEFORE

PEŁNY RAPORT

1. 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. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug;60 (8):2272-83.
2. 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. *Arthritis Rheum.* 2011 Dec;63(12):3712-22. doi: 10.1002/art.30592.
3. Emery P, van der Heijde D, Ostergaard M, Conaghan PG, 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. *Ann Rheum Dis.* 2011 Dec;70(12):2126-30. Epub 2011 Sep 16.

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

-
1. S. Visvanathan, M.U. Rahman, E.C. Hsia, P. Emery, R.M. Fleischmann, M. Mack, M. Elashoff, C. Wagner. Identification of serum markers associated with improvement in clinical response measures in methotrexate naive rheumatoid arthritis patients treated with golimumab, a new human anti-tnf-alfa monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl3):367.
 2. J. Buchanan, R. Fleischmann, M.C. Genovese, J. Kay, E.C. Hsia, M.K. Doyle, M.U. Rahman, C. Han, S. Parasuraman. Golimumab significantly improves self-reported productivity in patients with rheumatoid arthritis: results from three phase III studies. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl3):242.
 3. P. Emery, R.M. Fleischmann, L.W. Moreland, E.C. Hsia, I. Strusberg, P. Durez, P. Nash, E. Amante, M. Churchill, W. Park¹, B. Pons-Estel¹, W. Xu, M.U. Rahman. Golimumab (glm), a new human anti-tnf-alpha monoclonal antibody, administered subcutaneously (sc) every 4 weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis (ra): a randomized, double-blind, placebo-controlled, GO-BEFORE study. *Ann Rheum Dis* 2008;67 (Suppl II):179.
 4. J. Buchanan, R. Fleischmann, M.C. Genovese, J. Kay, E.C. Hsia, M.K. Doyle, M.U. Rahman, C. Han, S. Parasuraman. Golimumab Significantly Improves Self-Reported Productivity in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from Three Phase III studies. ACR 2008 annual meeting abstract nr 1027.
 5. R.M. Fleischmann, P. Emery, L.W. Moreland, E.C. Hsia, I. Strusberg, P. Durez, P. Nash, E. Amante, M. Churchill, W. Park, B. Pons-Estel, W. Xu, M.U. Rahman. Golimumab, a new human anti-tnf- α monoclonal antibody, administered subcutaneously every 4 weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, GO-BEFORE Study. ACR 2008 annual meeting abstract nr 983.
 6. R.M. Fleischmann, P. Emery, E.C. Hsia, M. Doyle, I. Strusberg, P. Durez, P. Nash, E. Amante, M. Churchill, W. Park, B. Pons-Estel, W. Xu, S. Xu, M.U. Rahman, GO-BEFORE Study Investigators. Long-term efficacy and safety of golimumab, a human anti-tnf alpha monoclonal antibody, in methotrexate-naïve rheumatoid arthritis patients: results from the GO-BEFORE study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):681
 7. Carrie Wagner, Dion Chen, Hongtao Fan, Sudha Visvanathan, Elizabeth C Hsia, Paul Emery, Roy M Fleischmann, Michael Mack, Mahboob U Rahman. Serum Markers Associated with Structural Damage in Methotrexate Naïve Rheumatoid Arthritis Patients Treated with MTX in Combination with Placebo or Golimumab, a Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody. ACR 2010 annual meeting abstract nr 1127.
 8. Ed C Keystone, Roy M Fleischmann, Chenglong Han, Paul Emery, Mark C Genovese, Timothy Gathany, Elizabeth C Hsia, Mahboob U Rahman. Treat-To-Target for the Management of Rheumatoid Arthritis: A Validation Using Patient Reported Outcomes Data from Two Phase III Clinical Trials of Golimumab. ACR 2010 annual meeting abstract nr1136.


GO-FORWARD

PEŁNY RAPORT

1. Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L., Hsia E.C., Hall S.T., Miranda P.C., Pazdur J., Bae S.C., Palmer W., Zrubek J., Wiekowski M., Visvanathan S., Wu Z., Rahman M.U.; GO-FORWARD Study. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 (6):789-96.
2. Emery P, Fleischmann R, van der Heijde D, Keystone EC, Genovese MC, Conaghan PG, Hsia EC, Xu W, Barattelle A, Beutler A, Rahman MU. The effect of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: Results of the GO-BEFORE and GO-FORWARD randomized, controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2011 Jan 28.
3. Visvanathan S, Rahman MU, Keystone E, Genovese M, Klareskog L, Hsia E, Mack M, Buchanan J, Elashoff M, Wagner C. Association of serum markers with improvement in clinical response measures after treatment with golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving methotrexate: results from the GO-FORWARD study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R211. Epub 2010 Nov 17.
4. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Xu S, Rahman MU. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1129-35. Epub 2010 May 5. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):238-9.
5. Conaghan PG, Emery P, Østergaard M, Keystone EC, Genovese MC, Hsia EC, Xu W, Rahman MU. Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: results of the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11):1968-74. Epub 2011 Jul 21.
6. Genovese MC, Han C, Keystone EC, Hsia EC, Buchanan J, Gathany T, Murphy FT, Wu Z, Parasuraman S, Rahman MU. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. *J Rheumatol.* 2012 Jun;39(6):1185-91. Epub 2012 Apr 15.

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

1. M.C. Genovese, E.C. Keystone, E.C. Hsia, J. Buchanan, L. Klareskog, F. Murphy, Z. Wu, S. Parasuraman, M.U. Rahman. Golimumab significantly improves physical function, health-related quality of life, and fatigue in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: results from the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl3):426.

- 
-
2. J. Kremer, C. Ritchlin, A. Mendelsohn, D. Baker, L. Kim, J. Han, P. Taylor. Golimumab, a new human anti-tnf-alfa antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: 24-week efficacy and safety results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl3):121.
 3. E. Keystone, M.C. Genovese, L. Klareskog, E.C. Hsia, J. Livingston, M. Wiekowski, S.T. Hall, P. Miranda, J. Pazdur, S.C. Bae¹⁰, W. Palmer¹, Z. Wu, M.U. Rahman. Golimumab, a new human anti-tnf-alpha monoclonal antibody, administered subcutaneously every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: week 24 results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2008;67 (Suppl II):185.
 4. J. Kremer, P. Taylor, A. Mendelsohn, D. Baker, L. Kim, J. Han, C. Ritchlin. Important increases in ACR response rates from week 24 with intravenous golimumab, a new human anti-tnf alpha antibody, in patients with active rheumatoid arthritis: 48-week efficacy and safety results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-con. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl3):241.
 5. C. Ritchlin, J. Kremer, J. Buchanan, S. Parasuraman, A. Mendelsohn, L. Kim, P. Taylor. Golimumab, a new human anti-tnf-alfa antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: 48-week physical function, health-related quality of life and self-reported productivity results of the phase 3, GO-LIVE study. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (Suppl3):233.
 6. M.C. Genovese, E.C. Keystone, E.C. Hsia, J. Buchanan, L. Klareskog, F. Murphy, Z. Wu, S. Parasuraman, M.U. Rahman. Golimumab Significantly Improves Physical Function, Health-Related Quality of Life, and Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients: Results from the GO-FORWARD Study. ACR 2008 annual meeting abstract nr 1040.
 7. E. Keystone, M.C. Genovese, L. Klareskog, E.C. Hsia, J. Livingston, M. Wiekowski, S.T. Hall, P. Miranda, J. Pazdur, S.C. Bae, W. Palmer, Z. Wu, M.U. Rahman. Golimumab Administered Subcutaneously Every 4 Wks in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate: Wk 24 Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, GO-FORWARD Study. ACR 2008 annual meeting abstract nr 1211.
 8. Edward C. Keystone, M.C. Genovese, L. Klareskog, E.C. Hsia, S. Hall, P.C. Miranda, J. Pazdur, S.C. Bae, W. Palmer, S. Xu, M.U. Rahman. Golimumab in Rheumatoid Arthritis: GO-FORWARD Week 52 Results. ACR 2009 annual meeting abstract nr 1667.
 9. M.C. Genovese, Edward C. Keystone, E. C. Hsia, J. Buchanan, L. Klareskog, F.T. Murphy, Z. Wu, S. Parasuraman, M.U. Rahman. Impact of Golimumab On Physical Function, Health-Related Quality of Life, Productivity and Employment in Rheumatoid Arthritis Patients: Week 52 Results From GO-FORWARD. ACR 2009 annual meeting abstract nr 1670.

10. P. Emery, R. Fleischmann, Désirée M.F.M. van der Heijde, Edward C. Keystone, M.C. Genovese, P.G. Conaghan, E.C. Hsia, W. Xu, A. Barattelle, A. Beutler, M.U. Rahman. Golimumab and Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis: Results of GO-BEFORE and GO-FORWARD Studies. ACR 2009 annual meeting abstract nr 640.
11. G. Hammond, R.I. Lincoln, A. Raju, S. Parasuraman, J. Buchanan and T. Gathany. Assessing HRQoL Burden of Disease and Comparison to the U.S. Population in RA Patients Treated with Golimumab: Results From the GO-FORWARD Trial. ACR 2009 annual meeting abstract nr 731.
12. M.C. Genovese, E.C. Keystone, E.C. Hsia, J. Buchanan, L. Klareskog, F.T. Murphy, Z. Wu, S. Parasuraman, M.U. Rahman, GO-FORWARD Investigators. Impact of golimumab on physical function, health-related quality of life, productivity and employment in rheumatoid arthritis patients: week 52 results from GO-FORWARD. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):681.
13. G. Hammond, A. Raju, S. Parasuraman, J. Buchanan, T. Gathany. Impact of golimumab treatment on health-related quality of life of patients suffering from rheumatoid arthritis: GO-FORWARD trial results. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):526.
14. E. Keystone, M.C. Genovese, L. Klareskog, E.C. Hsia, S.T. Hall, P. Miranda, J. Pazdur, S.C. Bae, W. Palmer, Z. Wu, S. Xu, M.U. Rahman, GO-FORWARD Study Investigators. Long-term efficacy and safety of golimumab, a human anti-tnf alpha monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results from the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):531.
15. Philip G Conaghan, Paul Emery, Mikkel Østergaard, Ed C Keystone, Mark C Genovese, Lars Klareskog, Weichun Xu, Elizabeth C Hsia, Mahboob U Rahman. Assessment of Inflammation and Damage by MRI in Established RA Patients with Methotrexate Inadequate Response Receiving Golimumab: Results of the GO-FORWARD Trial. ACR 2010 annual meeting abstract nr 1097.



GO-FORTH

PEŁNY RAPORT

1. Tanaka Y. Harigai M. Takeuchi T. Yamanaka H. Ishiguro N. Yamamoto K. Miyasaka N. Koike T. Kanazawa M. Oba T. Yoshinari T. Baker D. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: Results of the GO-FORTH study *Annals of the Rheumatic Diseases* (2012) 71:6 (817-824).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

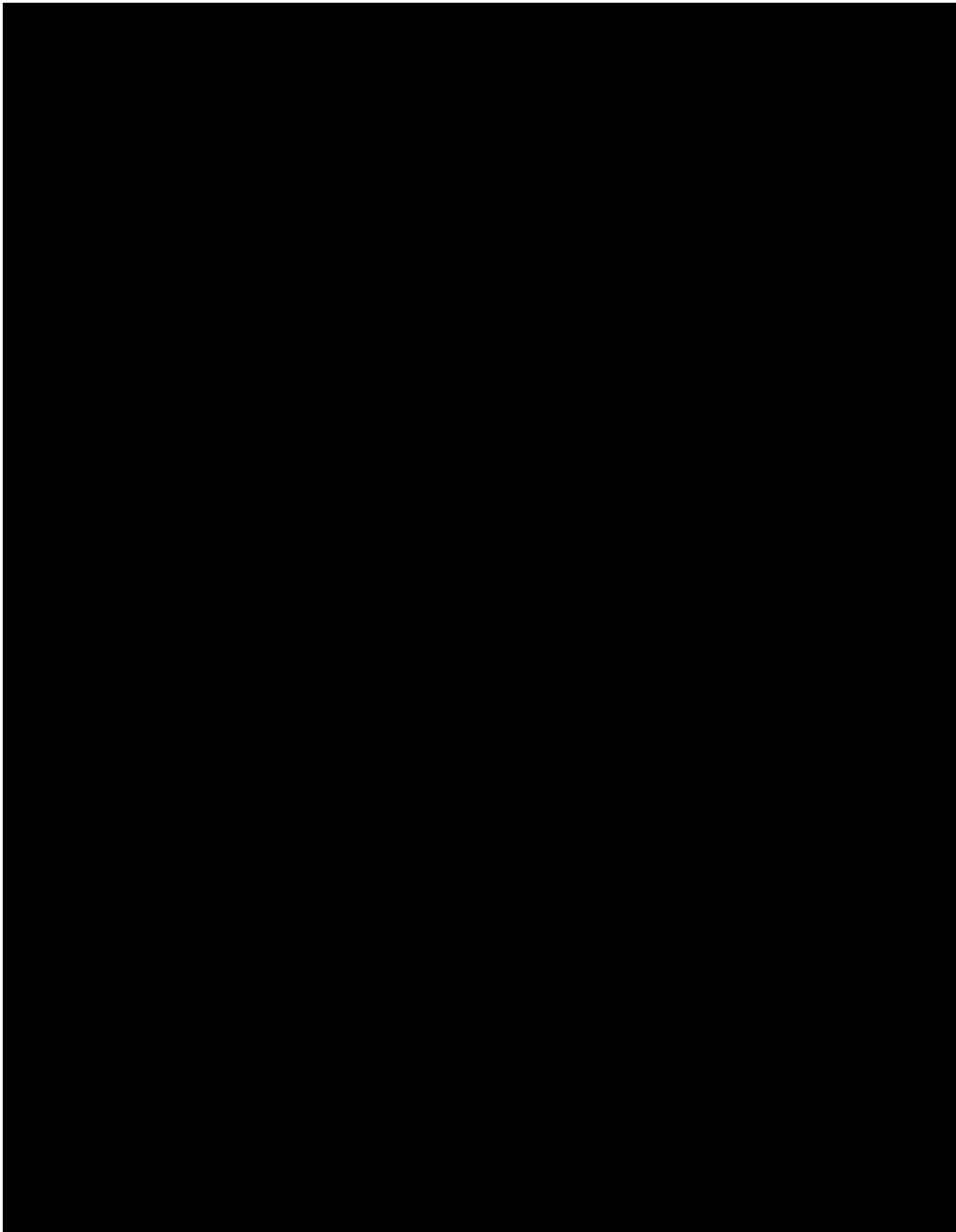
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

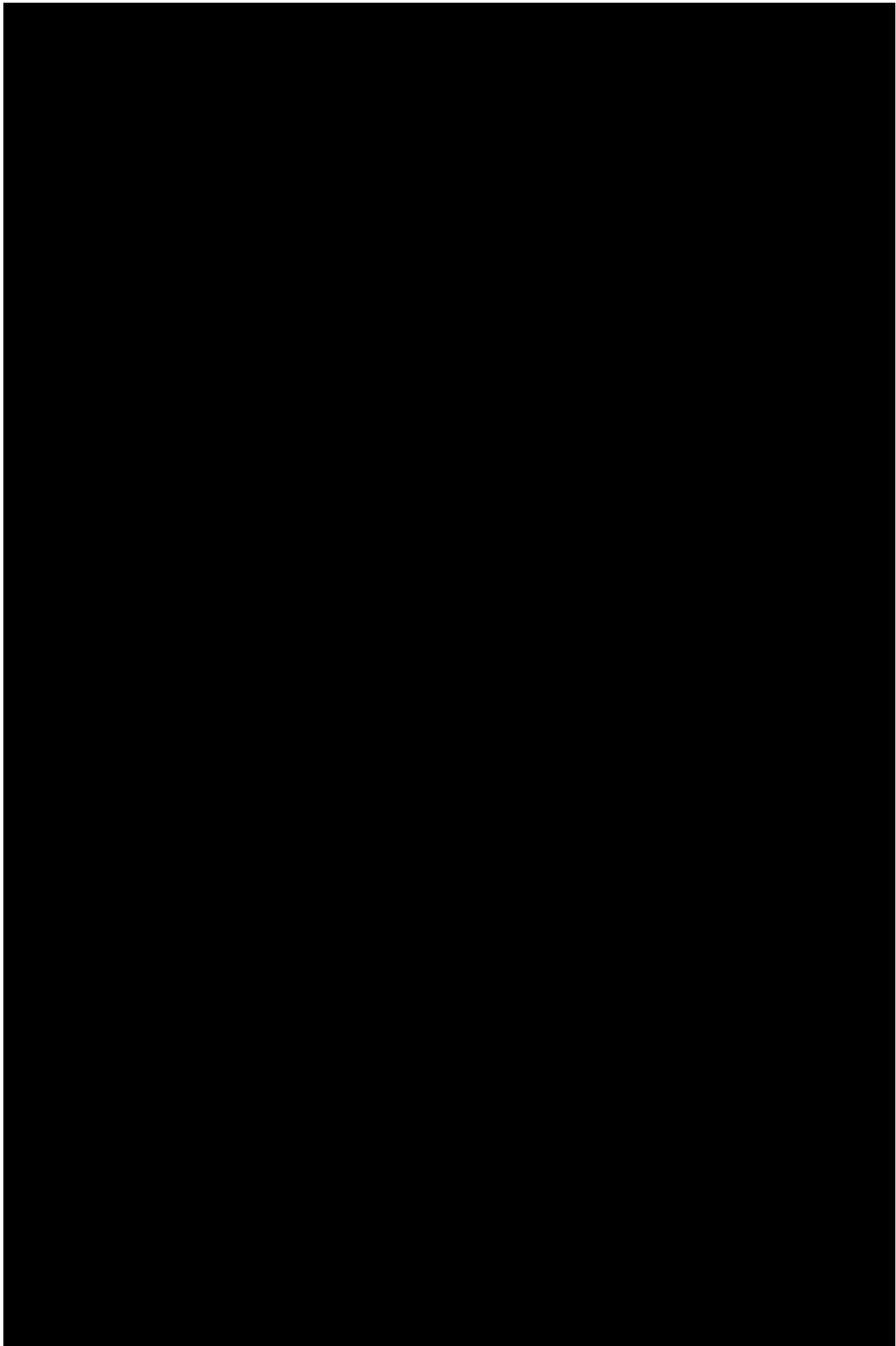
[Redacted]

[Redacted]

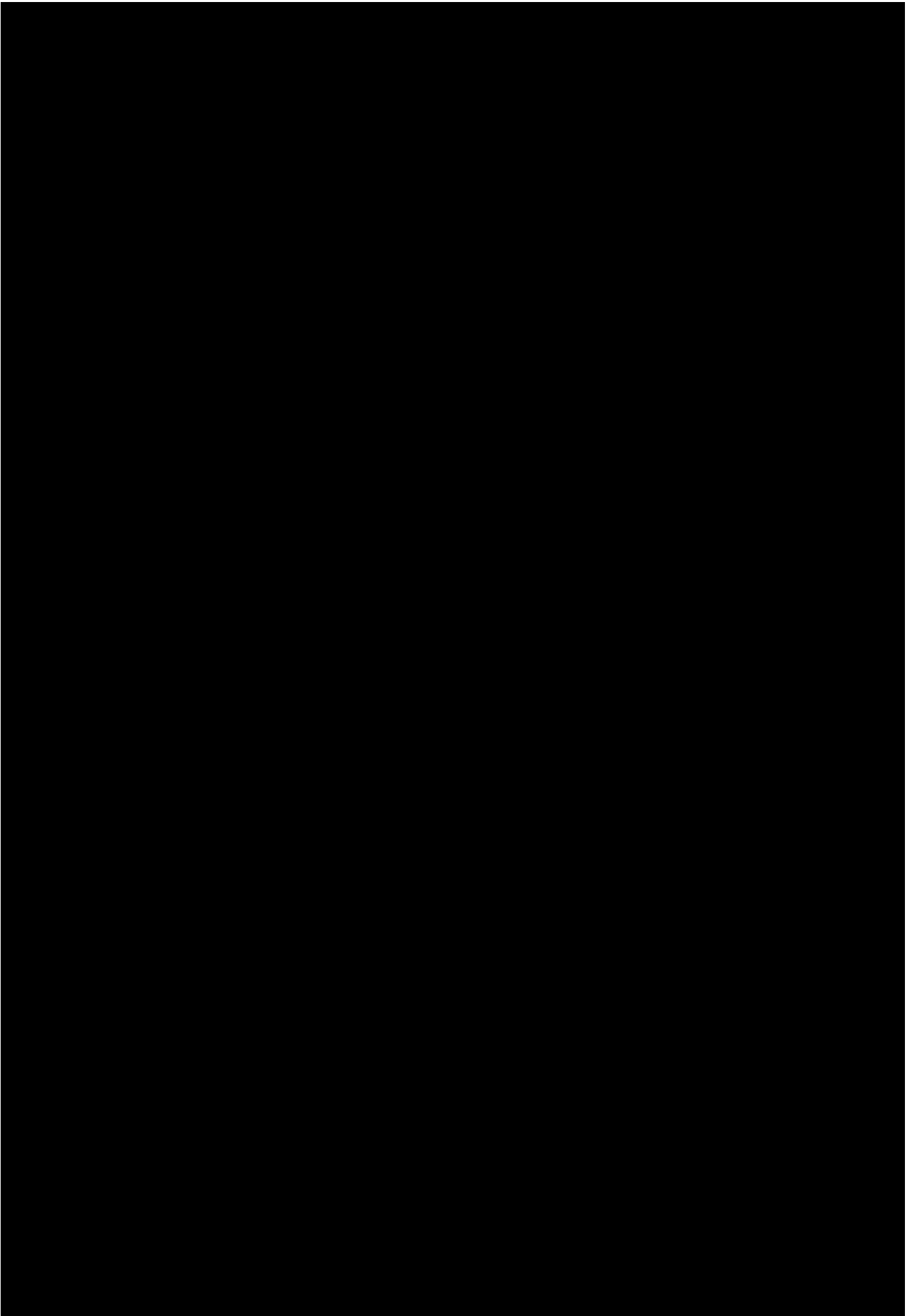
[Redacted]

[Redacted]

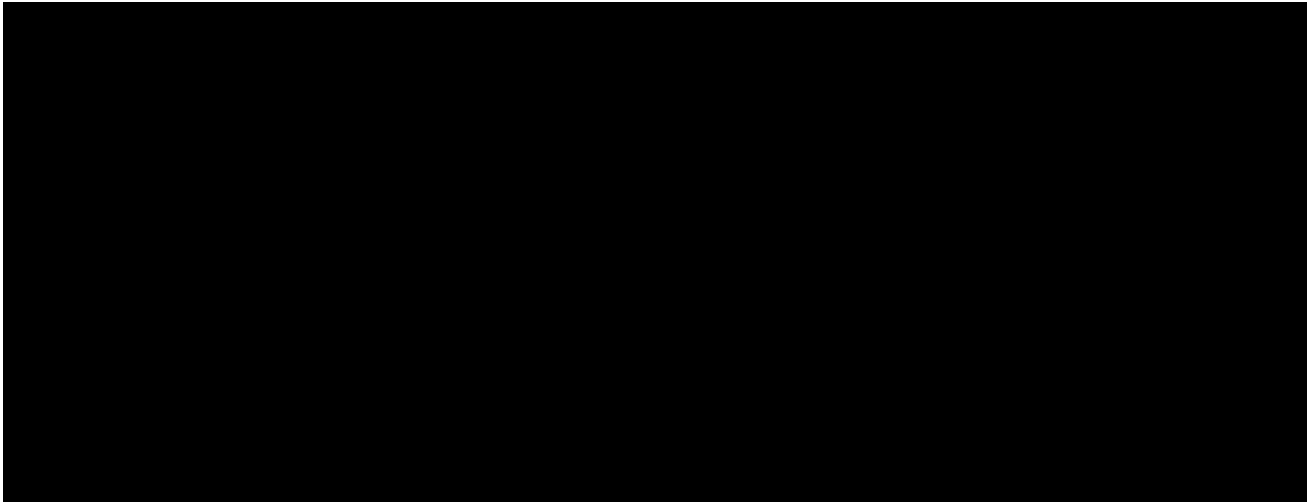
[Redacted]



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



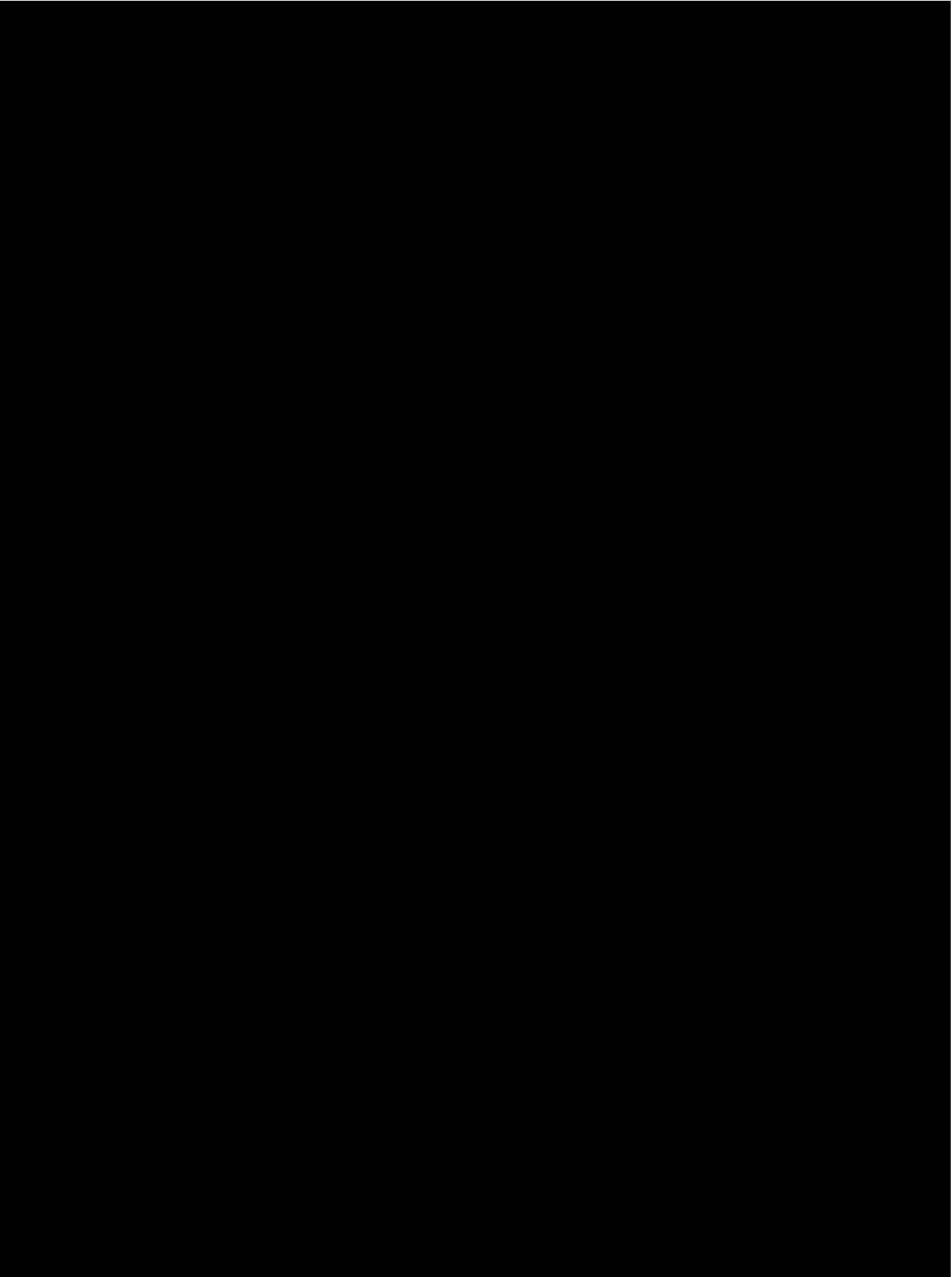
[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

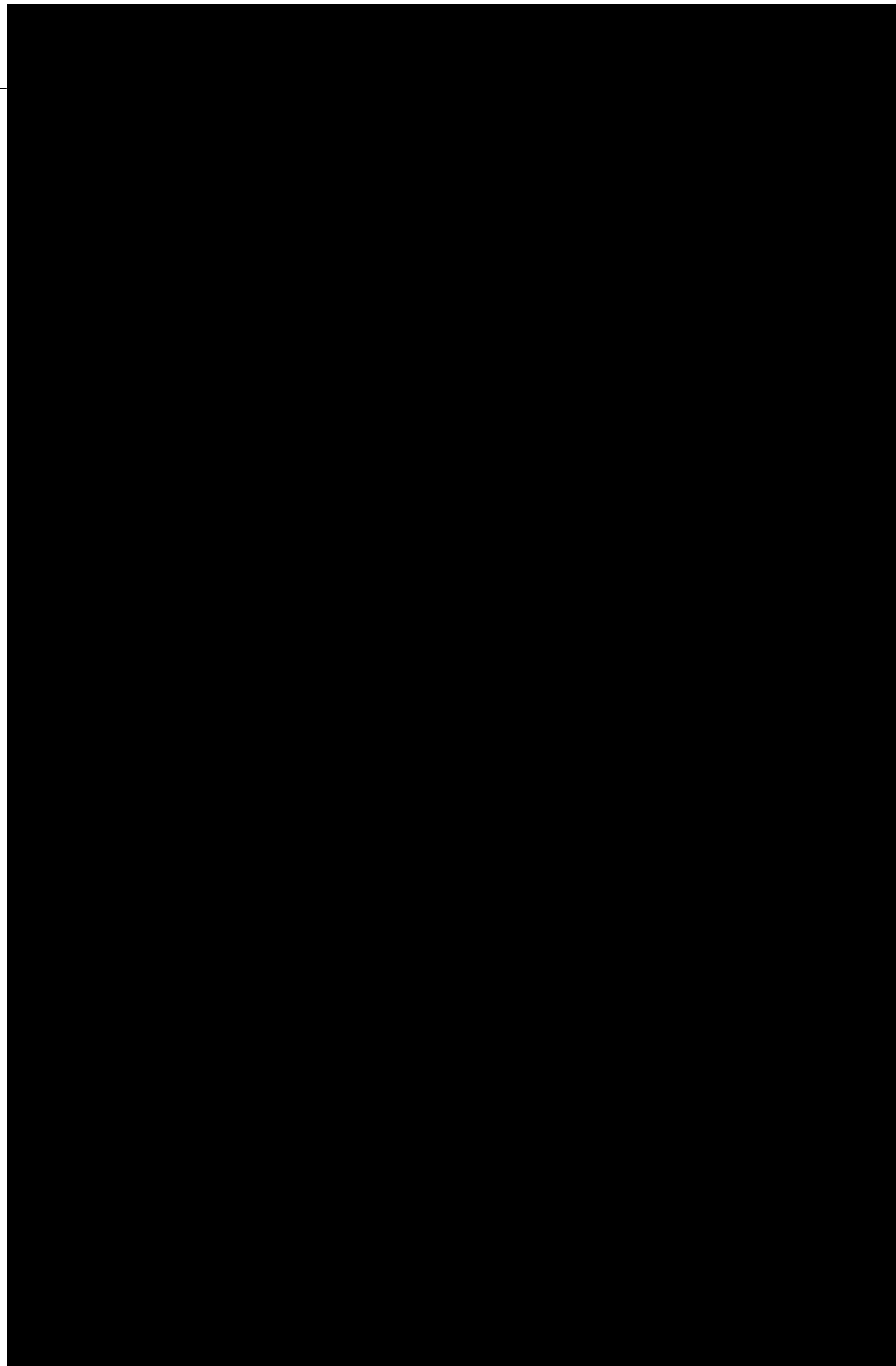
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

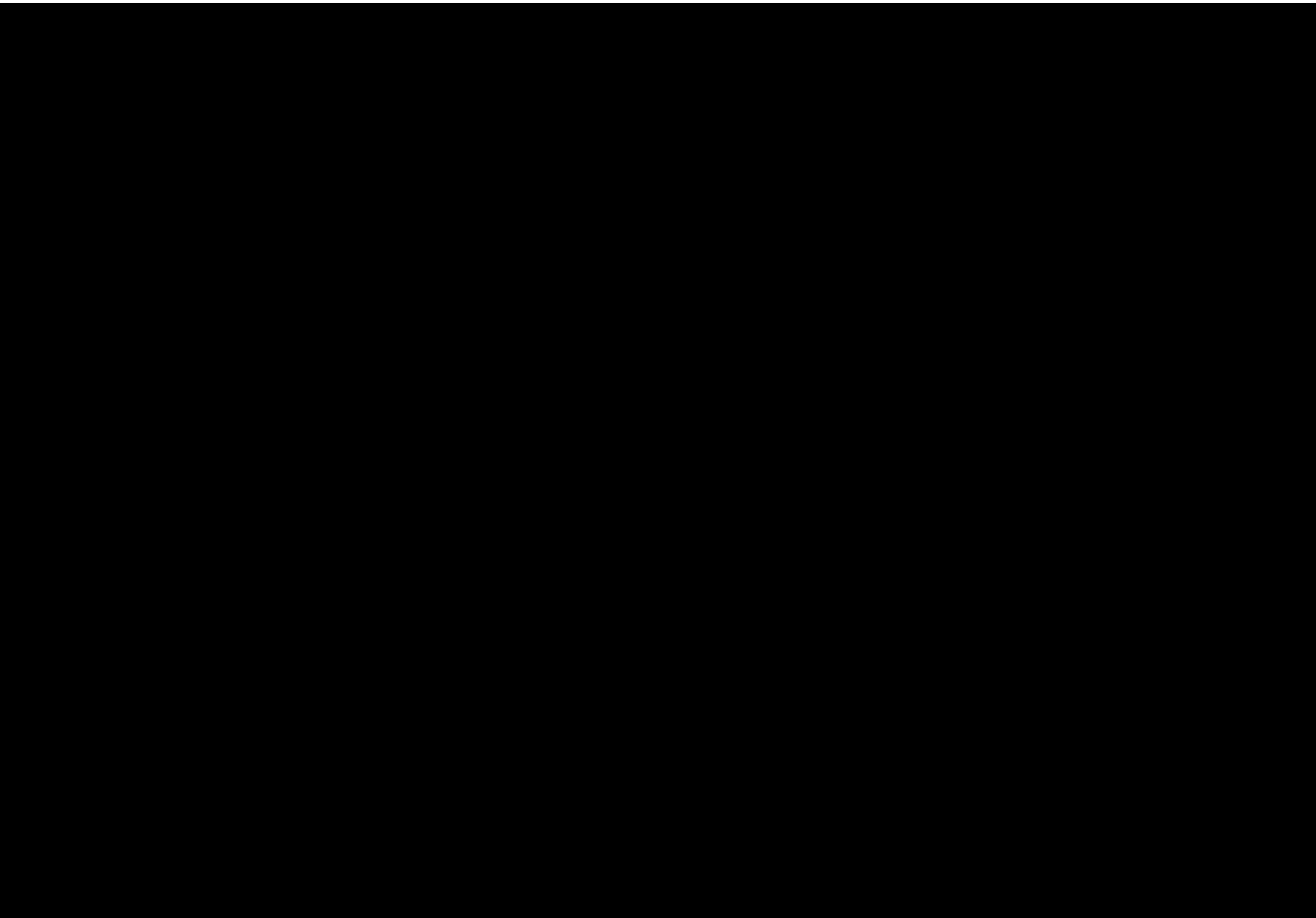


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



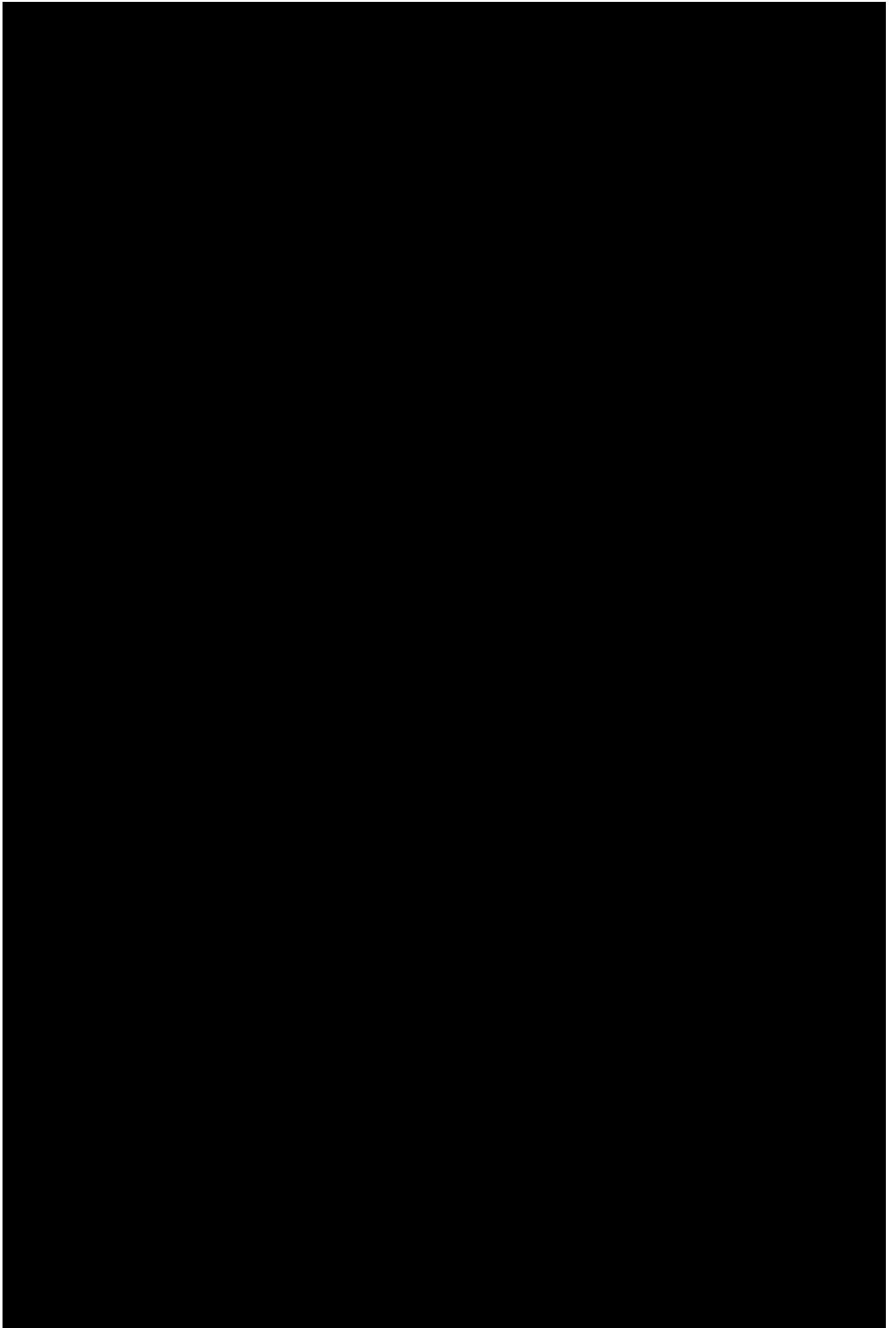
OPRACOWANIA WTÓRNE:

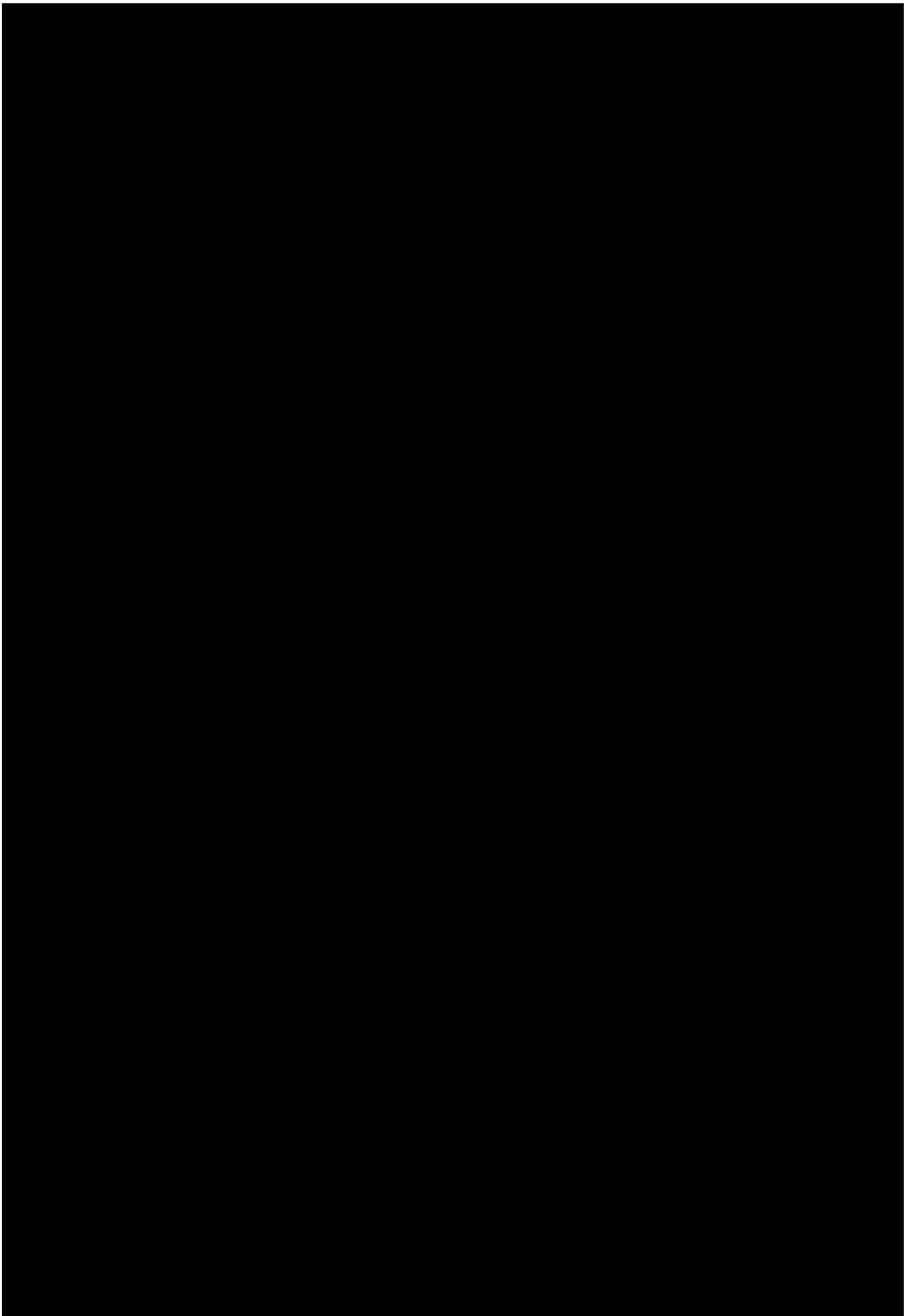
1. Oldfield V., Plosker G.L. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *BioDrugs*. 2009;23 (2):125-35.
2. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD008341. DOI: 10.1002/14651858.CD008341
3. Boyce E.G. Halilovic J. Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor-(alpha) inhibitor. *Clinical Therapeutics* (2010) 32:10 (1681-1703).
4. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershman S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008794.

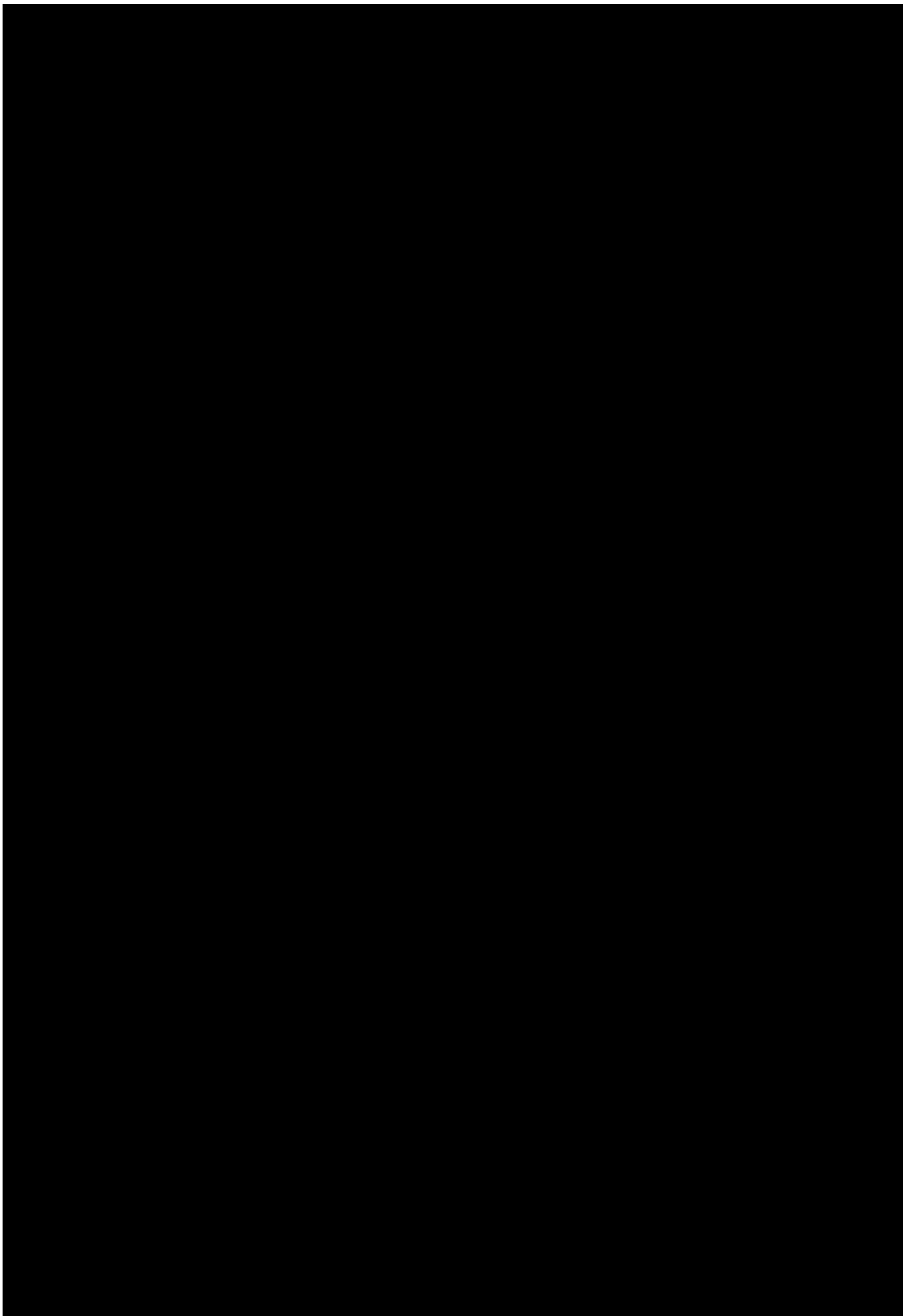


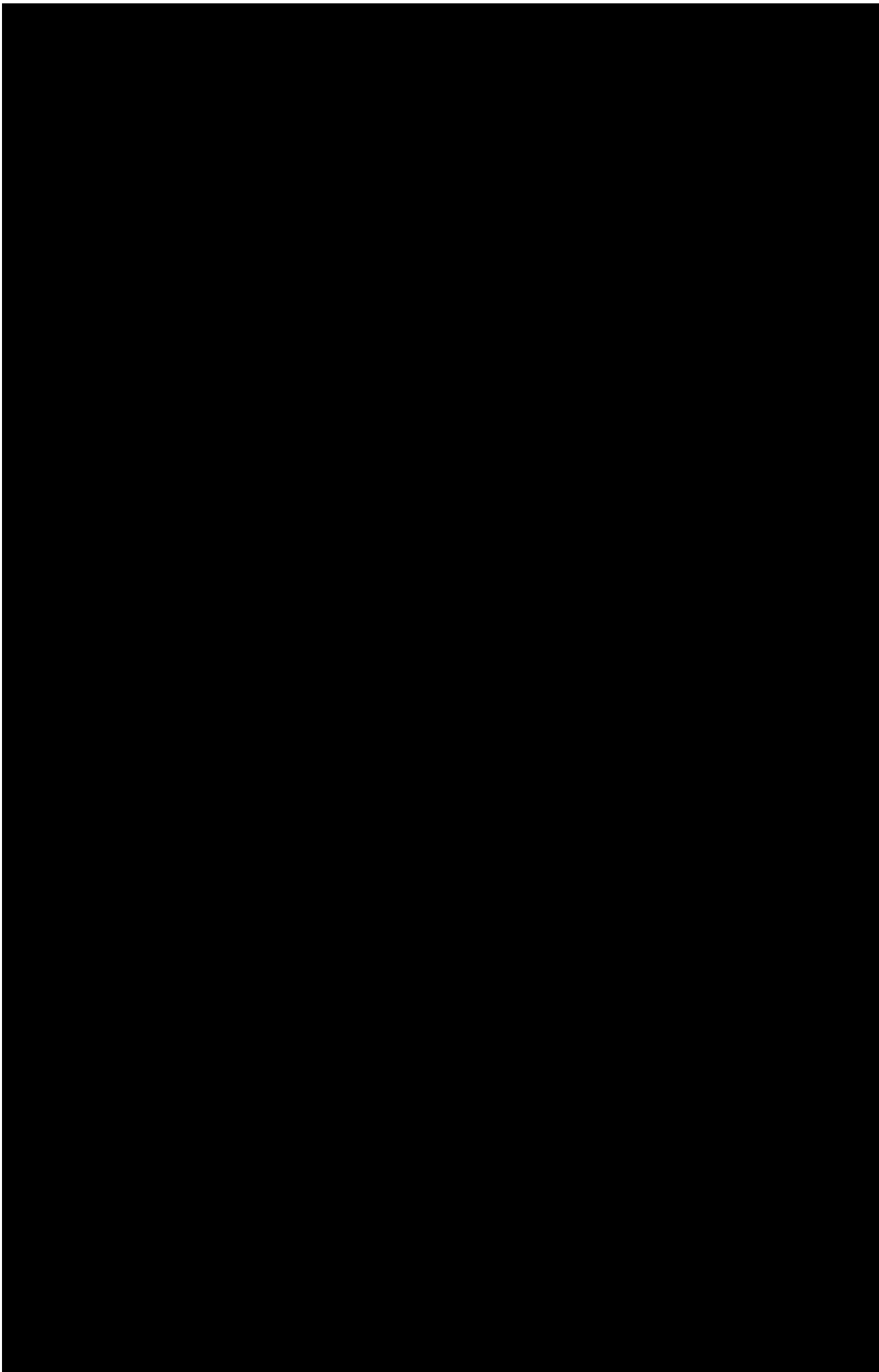
[Redacted Section Header]

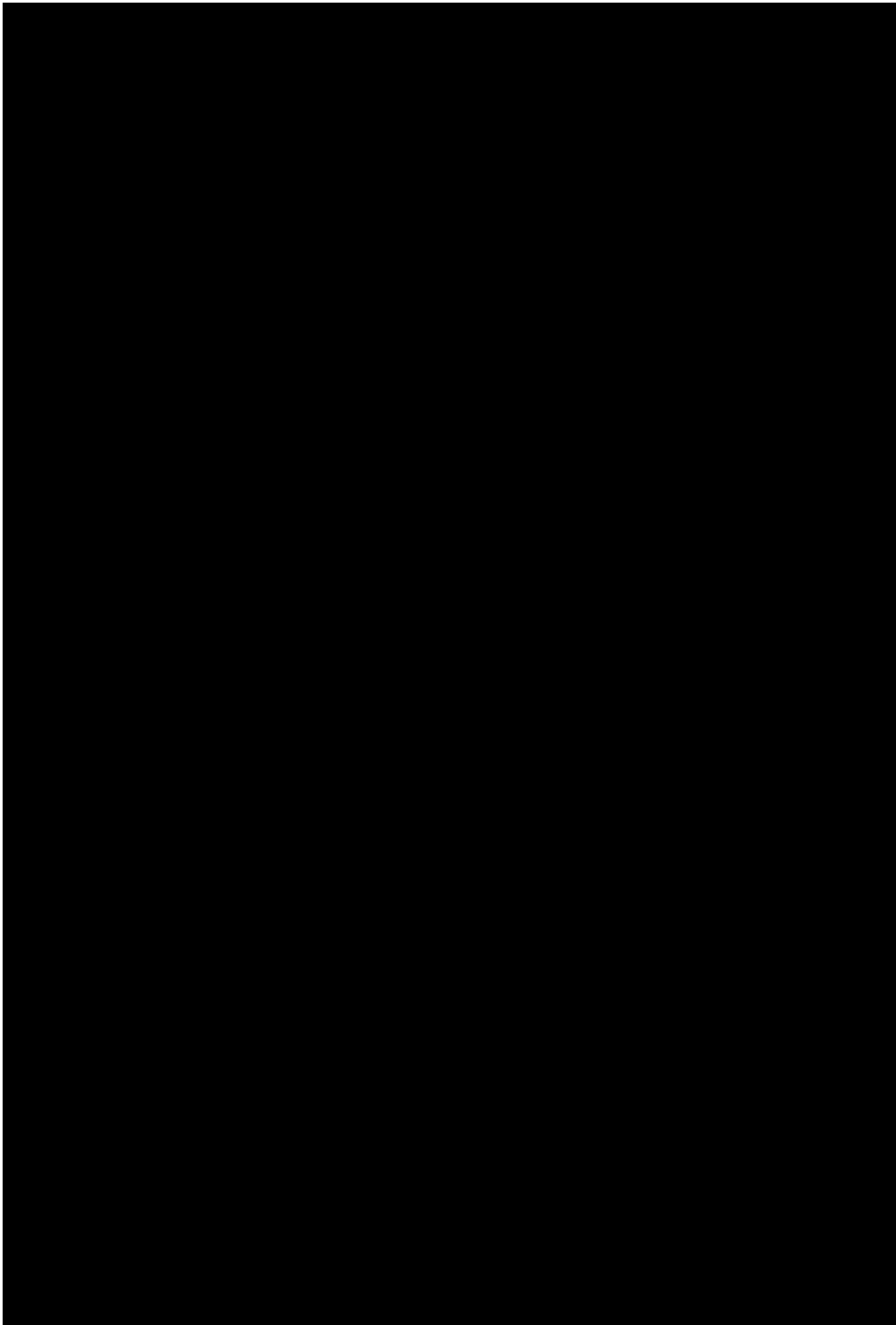
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

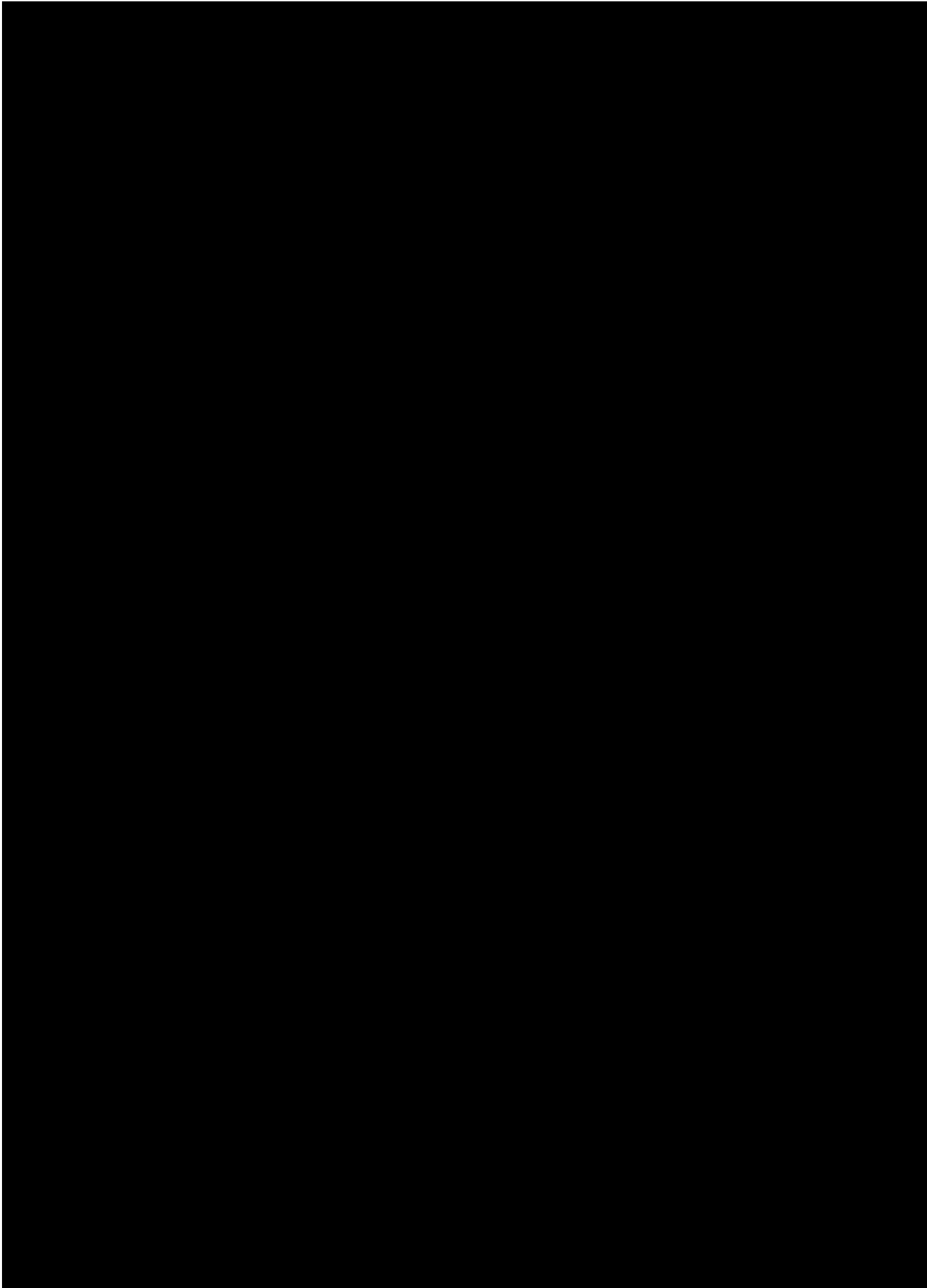












Aneks 4. Opis metodyki i ocena jakości badań

GO-AFTER					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	82 ośrodki z 10 krajów: Austria, Australia, Finlandia, Niemcy, Holandia, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone. Kanada, Nowa Zelandia	Populacja: 461 dorosłych pacjentów z RZS Horyzont czasowy: 52 tygodnie (obserwacja podstawowa) 4 lata – badanie otwarte	Golimumab 50 mg (n=153) co 4 tygodnie + LMPCh Golimumab 100 mg (n=153) co 4 tygodnie +LMPCh Placebo (n=155) co 4 tygodnie + LMPCh	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 w 14. tygodniu Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 w 24. tygodniu • ACR50 i ACR70 w 14. i 24. tygodniu • DAS28 w 14. i 24. tygodniu • DAS28 odpowiedź i remisja • zmęczenie na skali FACIT-F w 14. i 24. tygodniu 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 5 Randomizacja: 2 Metoda ślepej próby: 2 Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 1
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 18 lat • Pacjenci z aktywnym RZS wg kryteriów ACR • Aktywna postać choroby (co najmniej 4 opuchnięte i 4 bolesne lub wrażliwe stawy) co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania • Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-α (infliksimumab, etanercept, adalimumab) • Ostatnia dawka adalimumabu lub etanerceptu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania, 12 tygodni w przypadku infliksimumabu • Możliwe wcześniejsze zakończenie leczenia inhibitorami TNF-α z jakiegokolwiek powodu • LMPCh: metotreksat, sulfasalazyna, hydroksychlorochinina dozwolone, dawka tolerowana od 12 tyg., stabilna od 4 tygodni • NLPZ i kortykosteroidy dozwolone, stabilne dawki (≤ 10mg/dzień, prednizon) od co najmniej 2 tygodni przed początkiem badania 			<ul style="list-style-type: none"> • Choroby zapalne inne niż RZS • Poważne działania niepożądane podczas stosowania innych inhibitorów TNF-α • Wcześniejsze przyjmowanie natalizumabu lub rytuksymabu • Anakinra mniej niż 4 tygodnie lub alefacept lub efalizumab 3 miesiące przed rozpoczęciem badania • Przyjmowanie leków cytotoksycznych • Uśpiona lub aktywna infekcja ziarniniakowa (z wyjątkiem gruźlicy leczonej profilaktycznie w ciągu ostatnich 3 lat) • Szczepienie na gruźlicę w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania • Infekcje oportunistyczne w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania • Poważne infekcje w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania • Chroniczne infekcje • Choroby demielinizacyjne • Zastoinowa niewydolność serca • Ciężkie, postępujące, niekontrolowane choroby (nerek, wątroby, serca, neurologiczne, psychiczne, mózgowie) • Przeszczep lub nowotwór w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania 		
Komentarz: Po 16 tygodniach pacjenci bez odpowiedzi na leczenie zmieniali leczenie w warunkach podwójnie ślepej próby					

Kay2008

Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	40 ośrodków (brak informacji o lokalizacji)	Populacja: 172 dorosłych pacjentów z RZS Horyzont czasowy: 52 tygodnie	Golimumab 50 mg (n=35) co 4 tygodnie Golimumab 50 mg (n=34) co 2 tygodnie Golimumab 100 mg (n=34) co 4 tygodnie Golimumab 100 mg (n=34) co 2 tygodnie Placebo (n=35) We wszystkich grupach podawano metotreksat	Pierwszorzędowy: • ACR20 w 16. tygodniu Drugorzędowe: • ACR20 w 52. tygodniu • ACR50 i ACR 70 w 16. i 52. tygodniu • ACR-N w 16. tygodniu • DAS28 w 16. tygodniu Inne: • HAQ	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 4 Randomizacja: 1 Metoda ślepej próby: 2 Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 1
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek: ≥ 18 lat • Dorośli pacjenci z RZS wg kryteriów ACR • Aktywna postać choroby (co najmniej 6 opuchniętych i 6 bolesnych lub wrażliwych stawów oraz przynajmniej 2 z 3 kryteriów: CRP $\geq 1,5$ mg/dl, OB ≥ 28 mm w pierwszej godzinie, poranna sztywność ≥ 30 minut) co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania • Skuteczna antykoncepcja • Wcześniejsze leczenie metotreksatem (co najmniej 10 mg/tydzień, stabilna dawka od ≥ 4 tygodni przed rozpoczęciem badania) • Kortykosteroidy dozwolone, terapia ≥ 3 miesiące, stabilne dawki (≤ 10mg/dzień, prednizon) od co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem badania • NLPZ dozwolone, stabilne dawki od co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem badania • Hemoglobina $\geq 8,5$ gm/dl, białe krwinki $\geq 3000/\mu\text{l}$, neutrofile $\geq 1500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, kreatynina $< 1,5$ mg/dl, transaminazy $< 1,5$x norma 			<ul style="list-style-type: none"> • Gruźlica aktywna lub w wywiadzie, kontakt z chorym na gruźlicę, dodatnia próba TBC • Ciąża lub planowana ciąża w ciągu 18 miesięcy od rozpoczęcia badania • Choroby zapalne inne niż RZS • LMPCh w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania • Wcześniejsze stosowanie innych inhibitorów TNF-α • Przyjmowanie leków cytotoksycznych • Leczenie przeciwciałami anti-CD4 • Terapia eksperymentalna w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania • Działania niepożądane (w tym alergie) po zastosowaniu mysich lub chimerycznych białek • Dostawowe, domięśniowe, dożylnie kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania • Zespół Felty'ego • Szczepienia 3 miesiące przed rozpoczęciem badania lub planowane w trakcie i 3 miesiące po rozpoczęciu badania • Poważne infekcje w ciągu 2 miesięcy do rozpoczęcia badania • Infekcja protez stawowych wymagająca stosowania antybiotyków • Infekcje oportunistyczne w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania • HIV, HBV, HCV • Choroby demielinizacyjne • Objawy wskazujące na ciężkie, niekontrolowane choroby przewlekłe • Zastoinowa niewydolność serca • Choroby limfoproliferatywne • Przeszczep (z wyjątkiem przeszczepu rogówki) 		

- Nowotwór w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem wyleczonego nieczerniakowego raka skóry)
- Uzależnienia (w ciągu 3 lat przed rozpoczęciem badania)
- Udział w innym badaniu klinicznym w tym samym czasie

Komentarz: Liczba pacjentów randomizowanych/ocena skuteczności/liczba pacjentów: 172/172/171

Od 20. tygodnia zmiana protokołu badania. Pacjenci z grupy placebo otrzymywali w sposób otwarty infliksymab w dawce 3 mg/kg masy ciała, natomiast pacjenci z grupy golimumabu 50 i 100 kontynuowali leczenie golimumabem

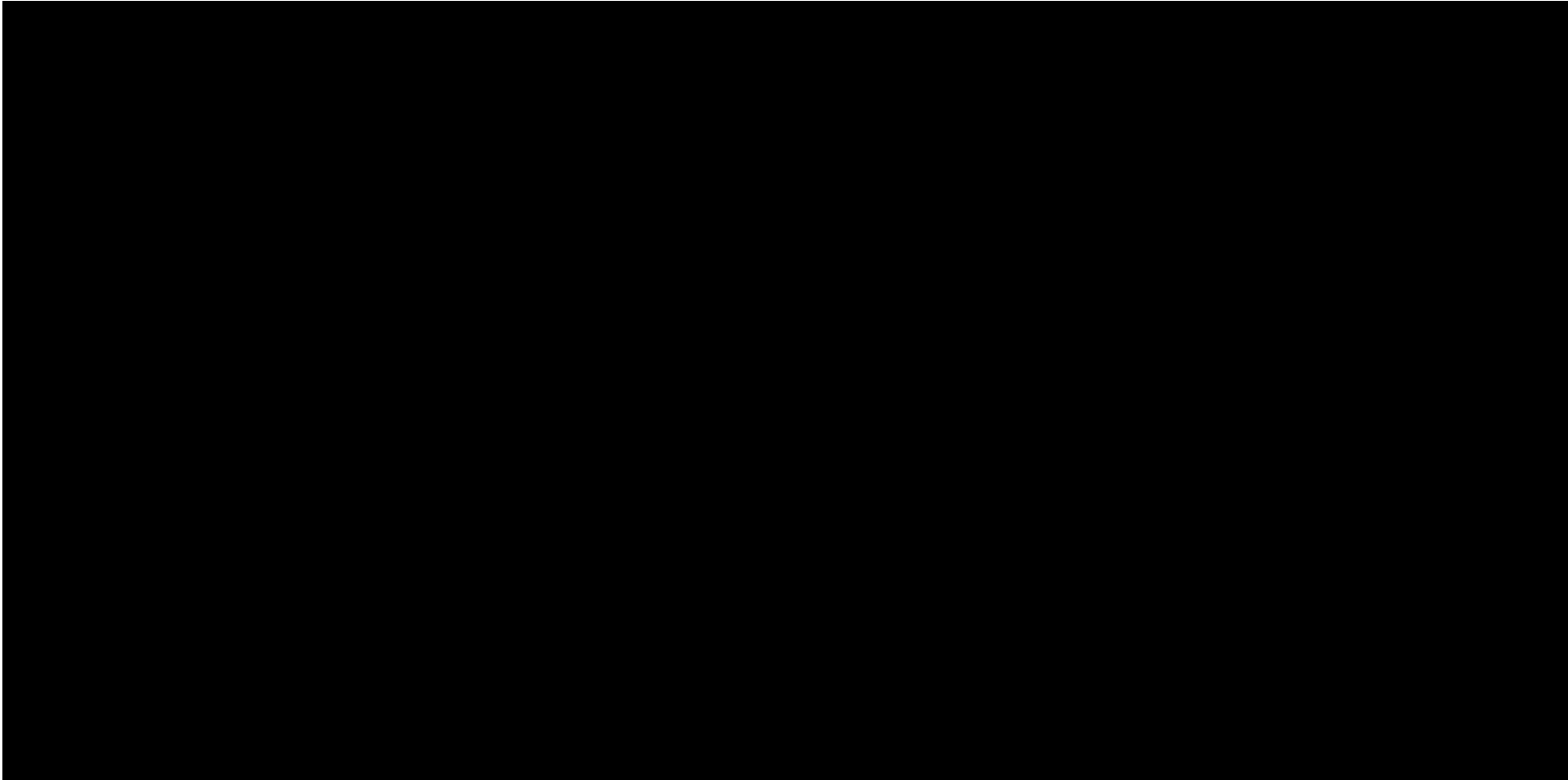
GO-BEFORE

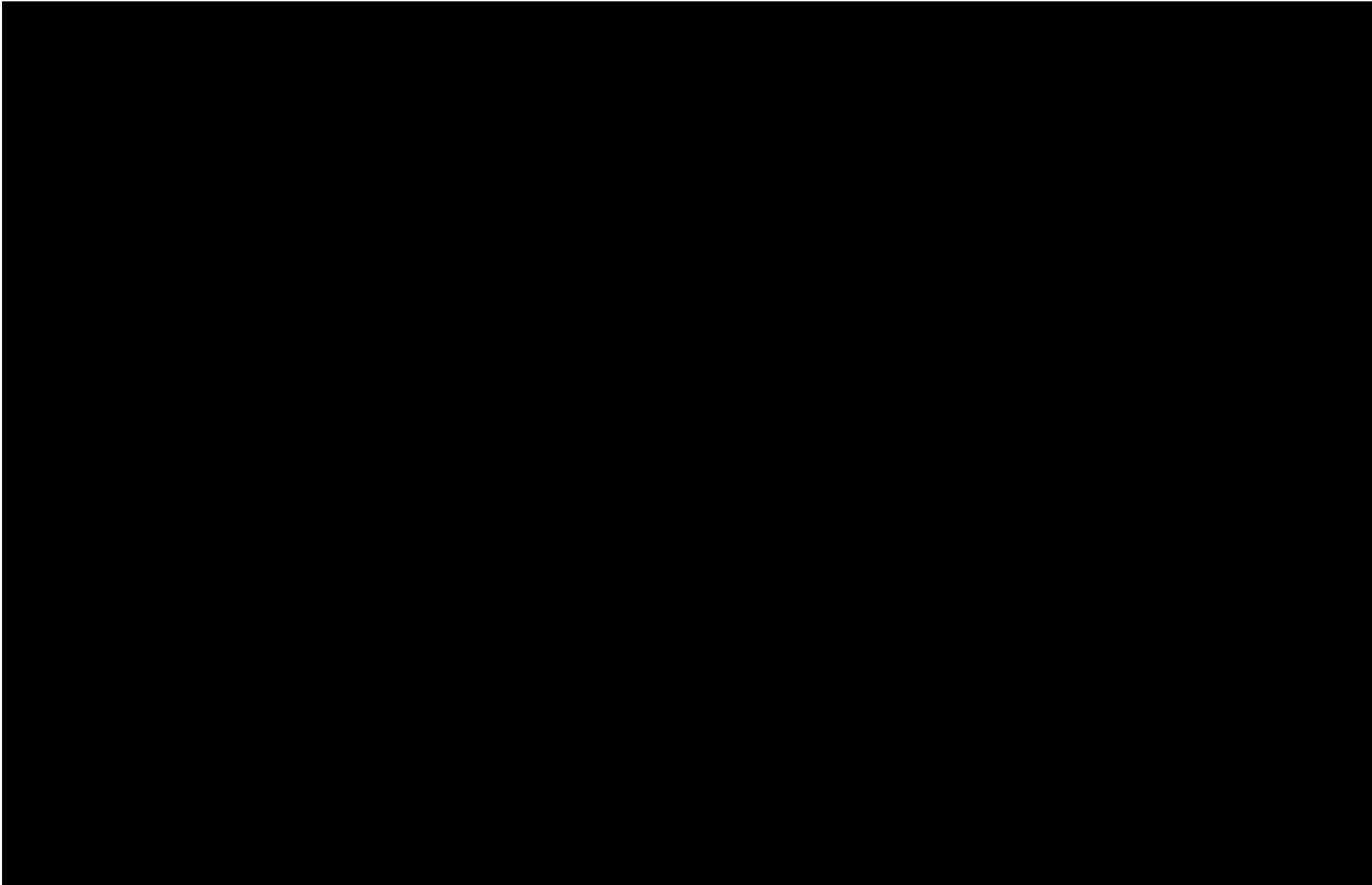
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	90 ośrodków Austria, Belgia, Węgry, Włochy, Polska, Rosja, Hiszpania, Ukraina, Wielka Brytania, Argentyna, Chile, Meksyk, Indie, Maleszja, Filipiny, Singapur, Korea, Tajwan, Tajlandia, Australia, Kanada, USA, Nowa Zelandia	Populacja: 637 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z RZS Horyzont czasowy: 52 tygodnie (obserwacja podstawowa)	Golimumab 100 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + placebo, n=159 Golimumab 50 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + MTX, n=159 Golimumab 100 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.)+ MTX, n=159 Placebo + MTX, n=160	Pierwszorzędowy punkt końcowy: • ACR50 w 24. tyg. Inne: • ACR20 • ACR70 • ACR90 • ACR-N • DAS 28 • HAQ	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 5 Randomizacja: 2 Metoda ślepej próby: 2 Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 1
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR od >3 miesięcy Wiek ≥ 18 lat Nieleczeni metotreksatem (wyjątek: w wywiadzie 3-tygodniowe dawki) Aktywny RZS – wynik 4 dla SJC i TJC Spełnienie co najmniej 2 kryteriów: CRP ≥ 1,5 mg/dL albo ESR ≥ 28mm/godz.; sztywność poranna ≥ 30 min.; uszkodzenie kości w MRI lub radiografie; obecność przeciwciał anti-CCP albo obecność czynnika reumatoidalnego W przypadku pozytywnego wyniku skórniego testu tuberkulinowego lub testu na obecność INF-g, pacjenci mogli wziąć udział w badaniu tylko pod warunkiem, że rozpoczną terapię przeciwko utajonej gruźlicy najpóźniej w czasie przyjęcia pierwszej dawki golimumabu/placebo Leczenie NLPZ, innymi lekami przeciwbólowymi i doustnymi kortykosteroidami (≤ 10 mg prednizon/dzień lub dawka równoważna) tylko gdy dawki nie zmieniano przez co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem oraz w czasie badania Pacjenci otrzymujący anakirę mogli przystąpić do badania po 4 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki; pacjenci otrzymujący alefacept lub efalizumab mogli przystąpić do badania po 3 miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki; pacjenci otrzymujący substancję badaną mogli przystąpić do badania po okresie równoważnym $5 * T_{1/2}$ danej substancji 			<ul style="list-style-type: none"> Leczenie w wywiadzie: infliksimabem, etanerceptem, adalimumabem, rytuksymabem, natalizumabem, bądź lekami cytotoksycznymi Choroba zapalna inna niż RZS mogąca obniżyć skuteczność golimumabu Infekcja, nawracająca infekcja albo infekcja przewlekła w wywiadzie Poważna infekcja w czasie 2 miesięcy przed otrzymaniem pierwszej dawki golimumabu/placebo 		
Komentarz: 637/637/634 – pacjenci randomizowani/pacjenci uwzględnieni w analizie skuteczności/pacjenci uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa					

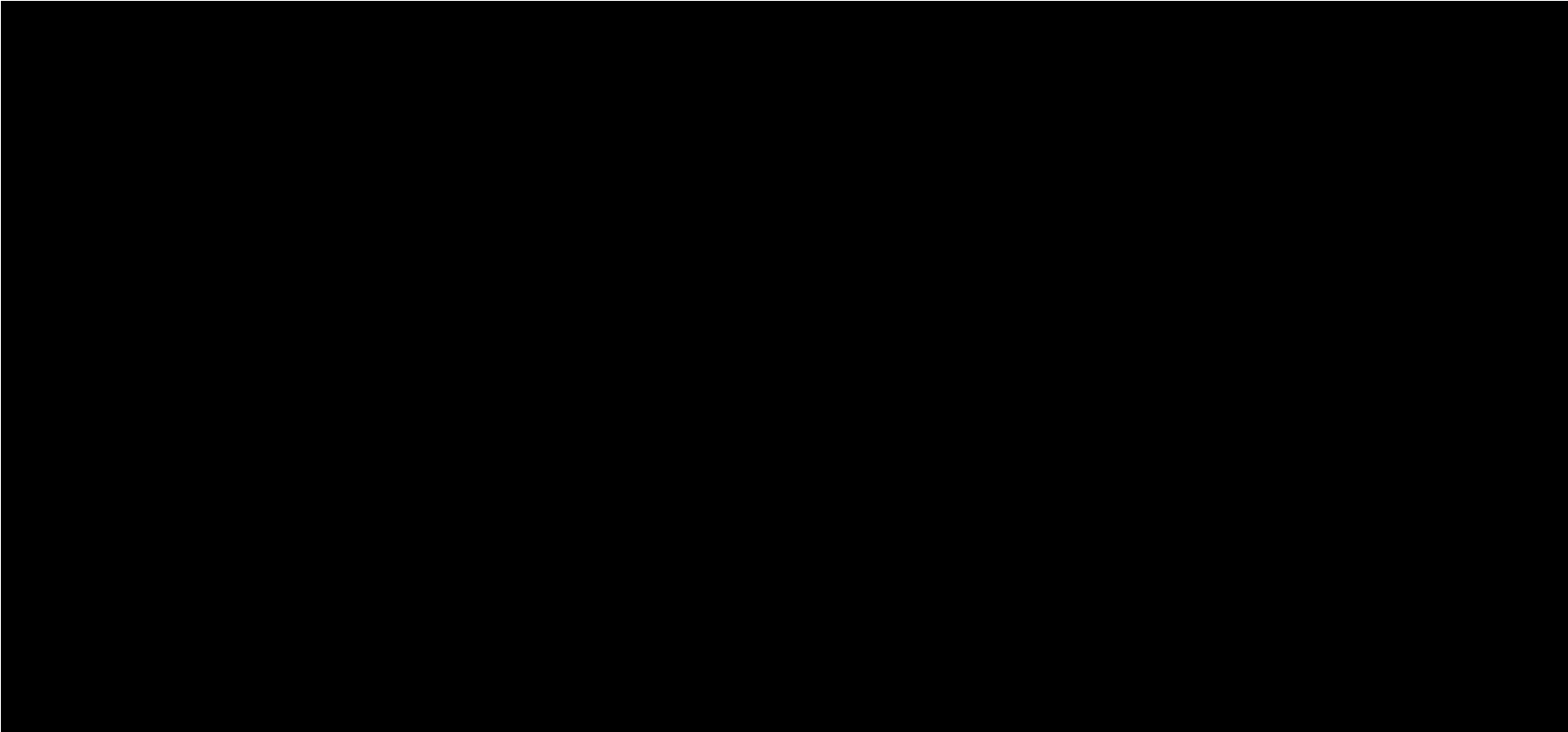
GO-FORWARD					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	60 ośrodków Argentyna, Australia, Kanada, Chile, Niemcy, Węgry, Meksyk, Nowa Zelandia, Polska, Pd. Korea, Taiwan, USA	Populacja: 444 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z RZS Horyzont czasowy: 24 tygodnie (obserwacja podstawowa)	Golimumab 100 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + placebo, n=133 Golimumab 50 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + MTX, n=89 Golimumab 100 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.)+ MTX, n=89 Placebo + MTX, n=133	Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> liczba pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tyg. badania zmiana aktywności choroby wg HAQ-DI w 24. tyg. badania Inne punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50, ACR70, ACR90, HAQ-DI, remisja wg DAS28 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 5 Randomizacja: 2 Metoda ślepej próby: 2 Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 1
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR od ≥ 3 miesięcy Wiek ≥ 18 lat Stosowanie metotreksatu w stałej dawce, min. 15, max. 25 mg/tydz., w czasie 4 tygodni przed włączeniem do badania Pacjenci dobrze tolerujący metotreksat w dawce ≥ 15 mg/tydz. przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania Aktywna postać RZS mimo terapii metotreksatem: SJC ≥ 4 (0-66), TJC ≥ 4 (0-68), spełnione co najmniej 2 z kryteriów: CRP $\geq 1,5$ mg/dl albo ESR ≥ 28 mm/godz.; sztywność poranna ≥ 30 min.; uszkodzenie kości stwierdzone w MRI lub radiografie; przeciwciała anty-CCP albo obecność czynnika reumatoidalnego Stosowanie NLPZ albo innych leków przeciwbólowych w terapii RZS tylko w stałej dawce przez co najmniej 2 tyg. przed zastosowaniem pierwszej dawki golimumabu; stosowanie doustnych kortykosteroidów w dawce równoważnej lub mniejszej niż 10 mg prednizonu/dzień przez co najmniej 2 tyg. przed zastosowaniem golimumabu 			<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny bądź inne składniki badanego leku Wcześniejsze stosowanie leków anty-TNF, rytuksymabu, natalizumabu, leków cytotoksycznych Stosowanie anakiry, LMPCh (innych niż metotreksat), kortykosteroidów (podawanych dożylnie, domięśniowo, dostawowo) w ciągu 4 tyg. przed zastosowaniem pierwszej dawki golimumabu; alefaceptu, efalizumabu w ciągu 3 miesięcy przed zastosowaniem pierwszej dawki golimumabu 		
Komentarz: Po 16 tygodniach pacjenci bez odpowiedzi na leczenie zmieniali leczenie w warunkach podwójnie ślepej próby					

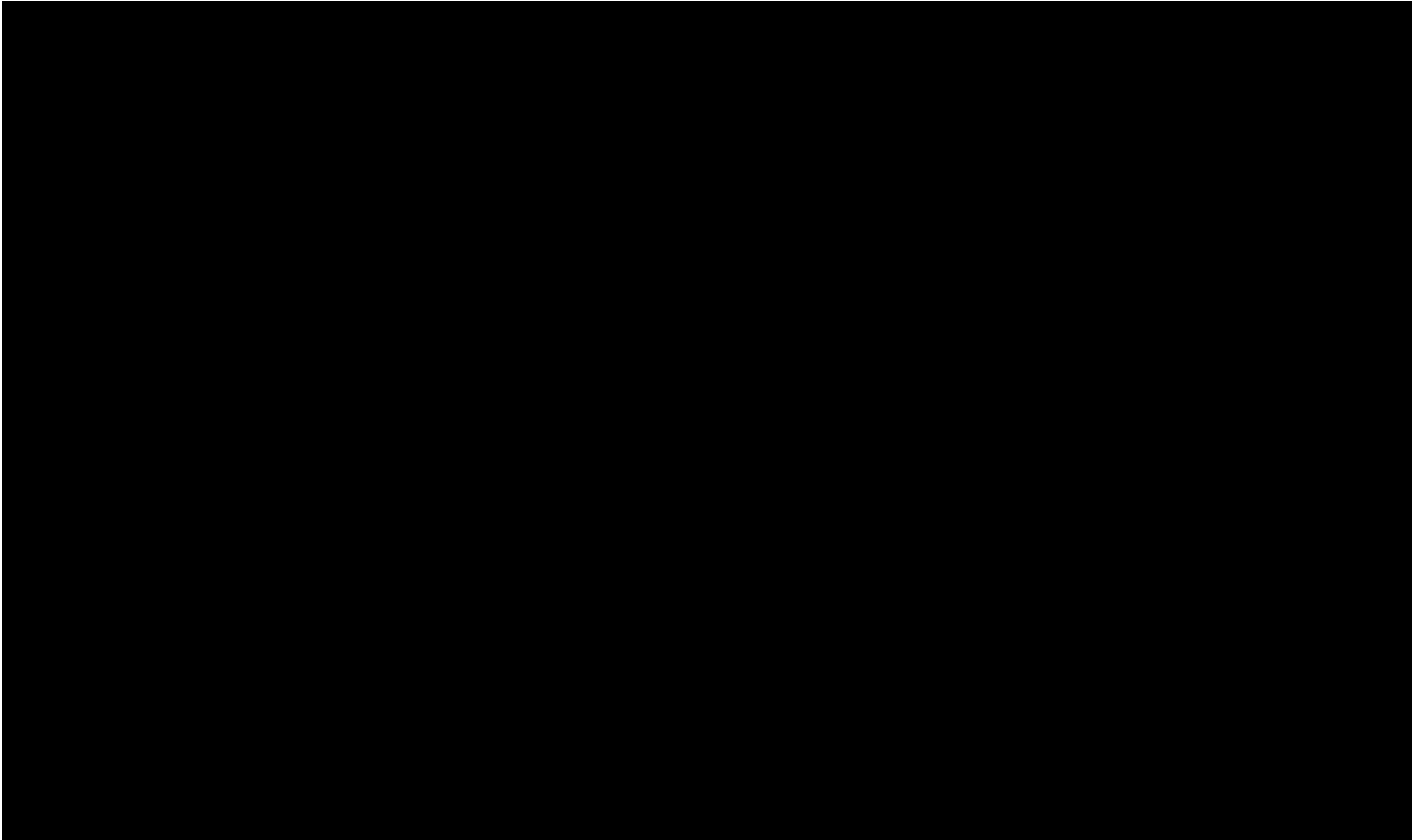
GO-FORTH

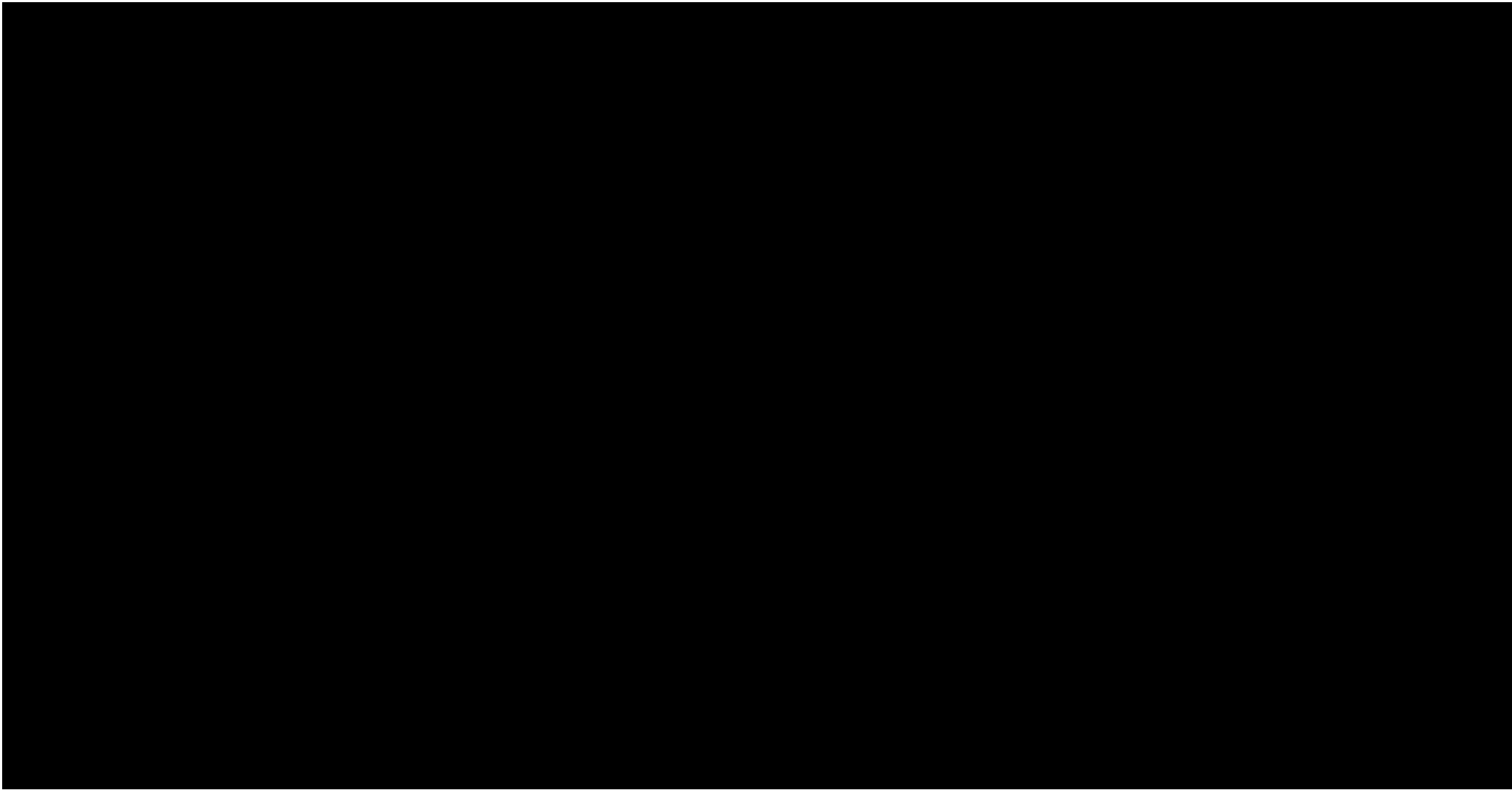
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	89 ośrodków, Japonia	Populacja: 269 randomizowanych (261 leczonych) dorosłych pacjentów z RZS Horyzont czasowy: 24 tygodnie – obserwacja podstawowa (do 3 lat obserwacja w warunkach otwartych)	Golimumab 50 mg + metotreksat (n=86) Golimumab 100 mg + metotreksat (n=87) Placebo + metotreksat (n=88)	Pierwszorzędowy: • ACR20 w 14. tygodniu Drugorzędowe: • ACR50 i ACR70 • DAS28 • ACR-N • HAQ-DI • Bezpieczeństwo • Zmiany widoczne na RTG	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 3 Randomizacja: 1 Metoda ślepej próby: 1 Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 1
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia*		
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z RZS wg kryteriów ACR, od co najmniej 3 miesięcy otrzymujący metotreksat w dawce ≥ 6 mg/tydzień • Aktywna choroba zdefiniowana jako $\geq 4/66$ opuchniętych stawów i $\geq 4/68$ bolesnych stawów] • Spełniony co najmniej jeden z następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> ○ CRP $> 1,5$ mg/dl lub OB > 28 mm/h ○ Poranna sztywność > 30 minut ○ Nadżerki stwierdzone na RTG ○ Obecność przeciwciał anti-CCP lub czynnika reumatoidalnego • Stabilne dawki metotreksatu (6-8 mg/tydzień) od co najmniej 4 tygodni 			<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie lub inny składnik golimumabu • Inna choroba kolagenowo-naczyniowa przebyta lub obecna • Uśpiona lub aktywna infekcja ziarniniakowa, jak histoplazmoza lub kokcydiodomikoza • Zespół Felty'ego • Ciężkie, zaawansowane lub niekontrolowane choroby nerek, wątroby, układu krwiotwórczego, żołądkowo-pokarmowego, endokrynnego, płuc, serca, układu nerwowego, mózgu, a także choroby psychiatryczne 		
Komentarz: wg clinicaltrials.gov					



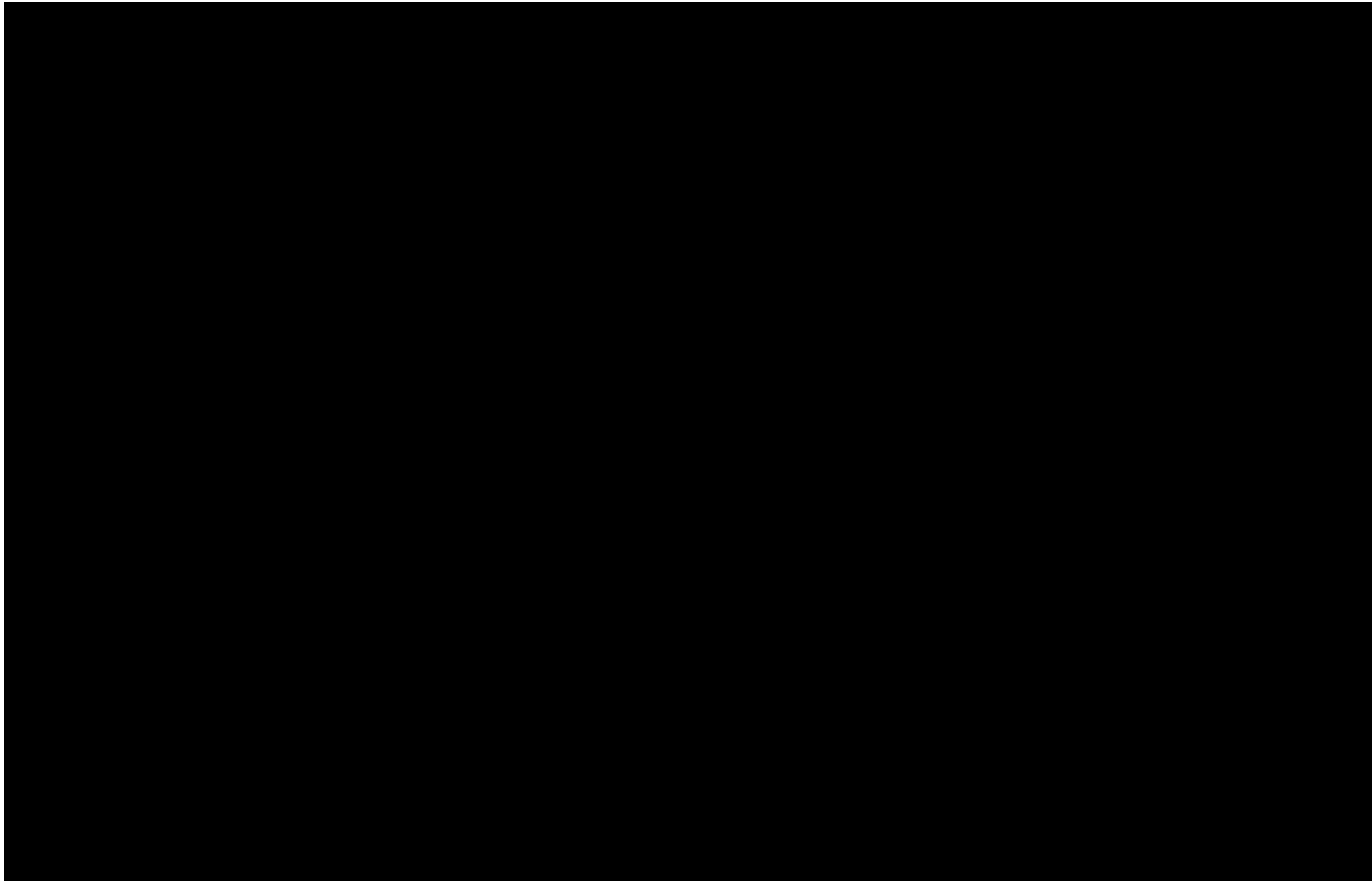


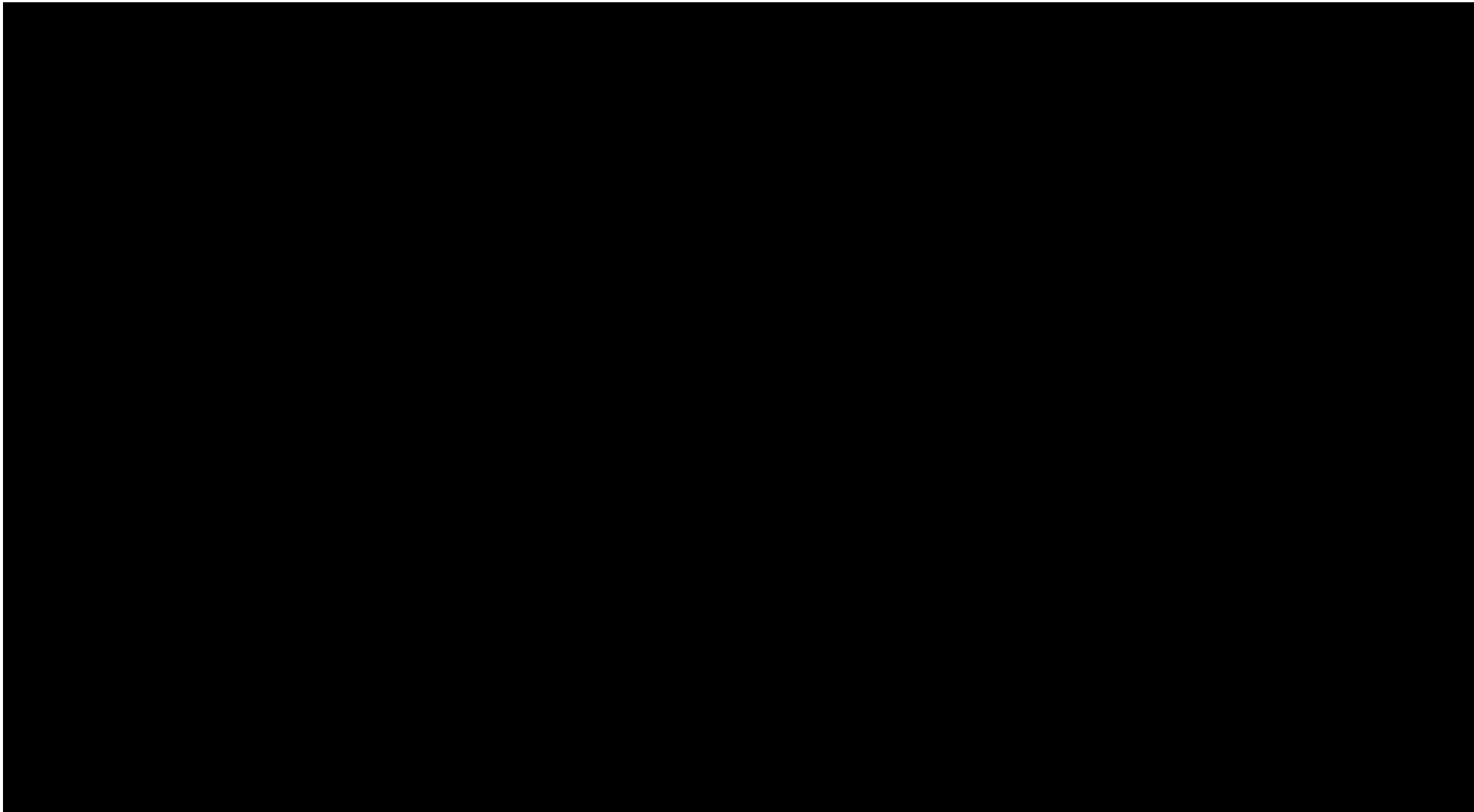


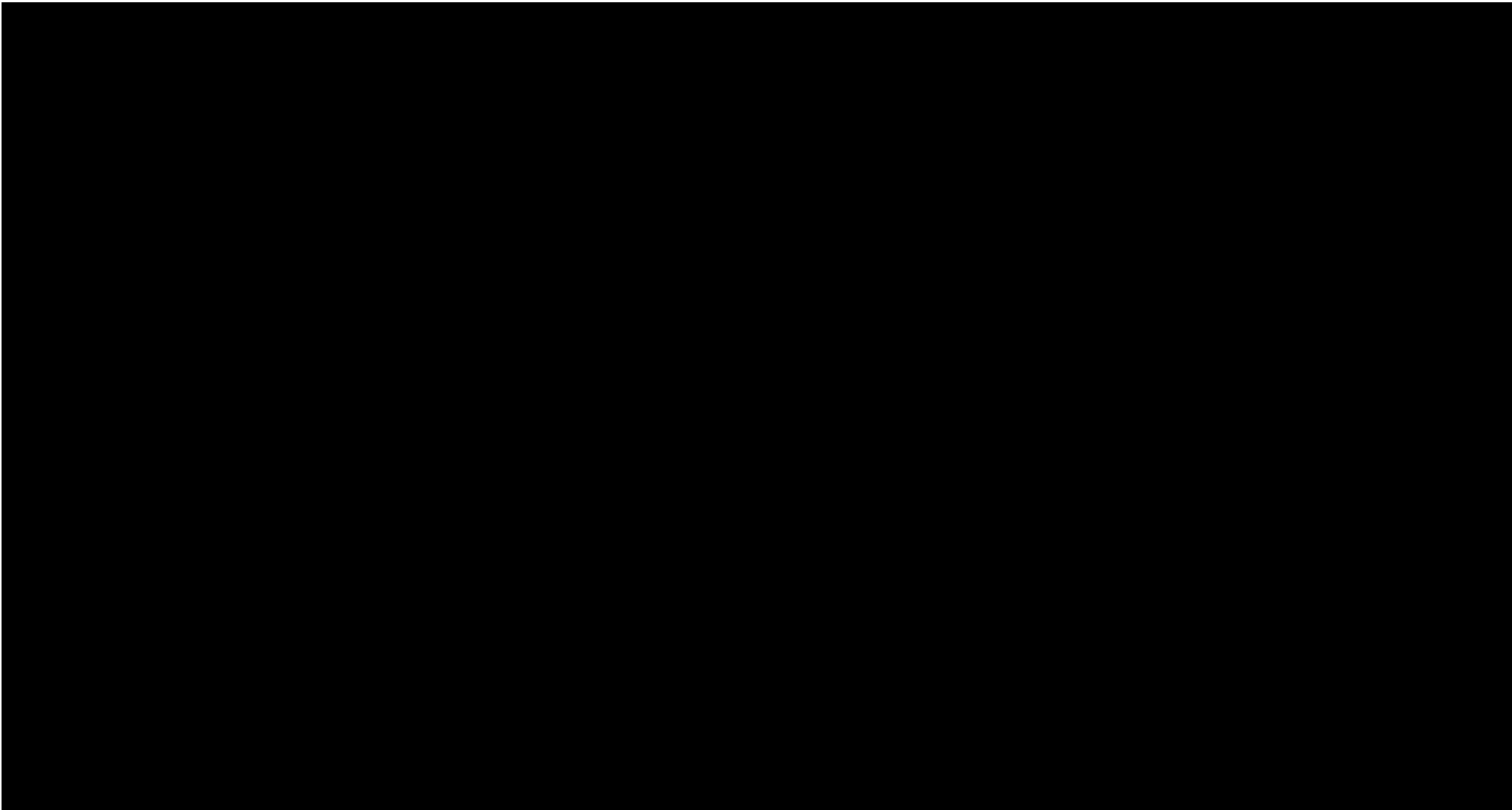


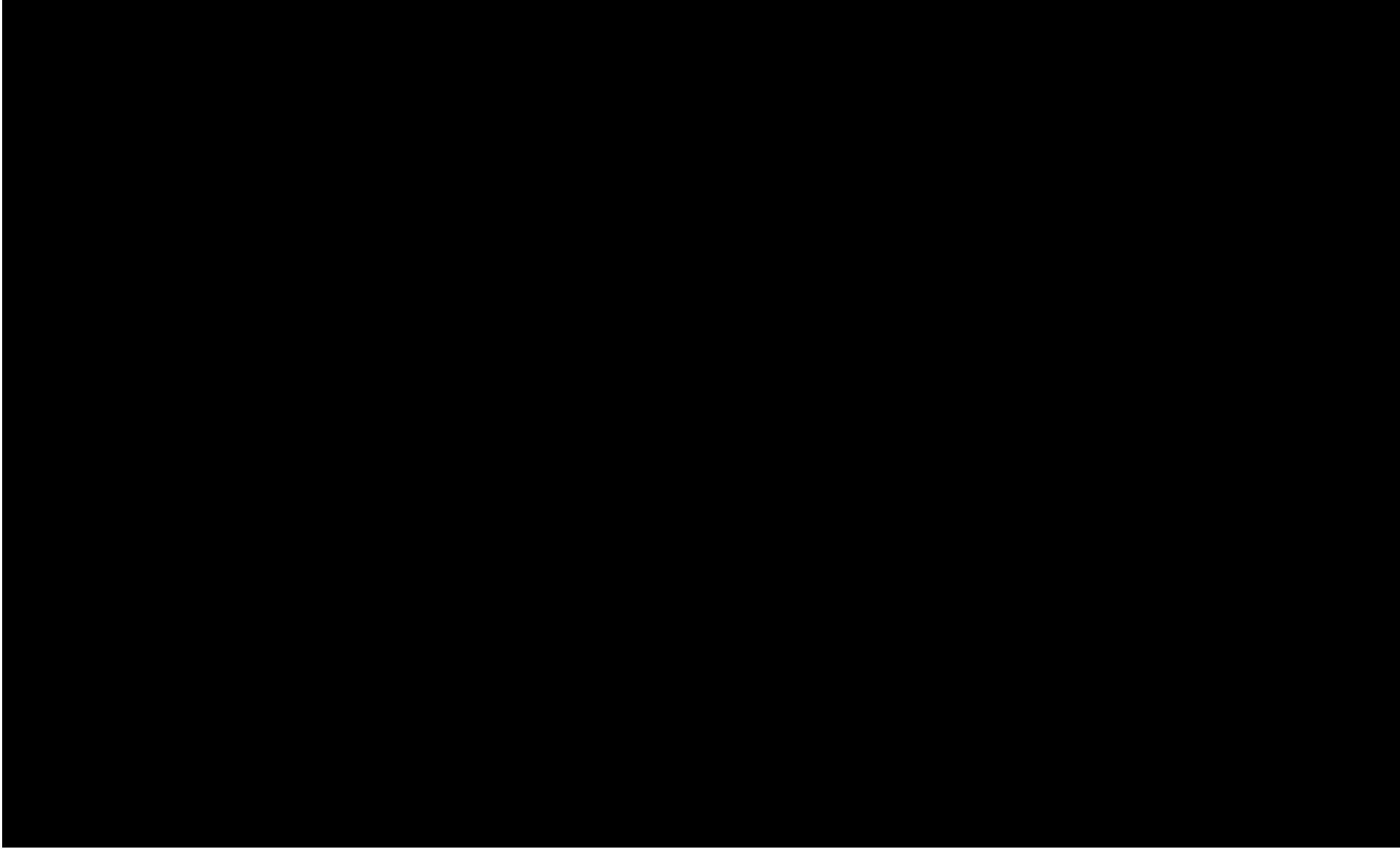


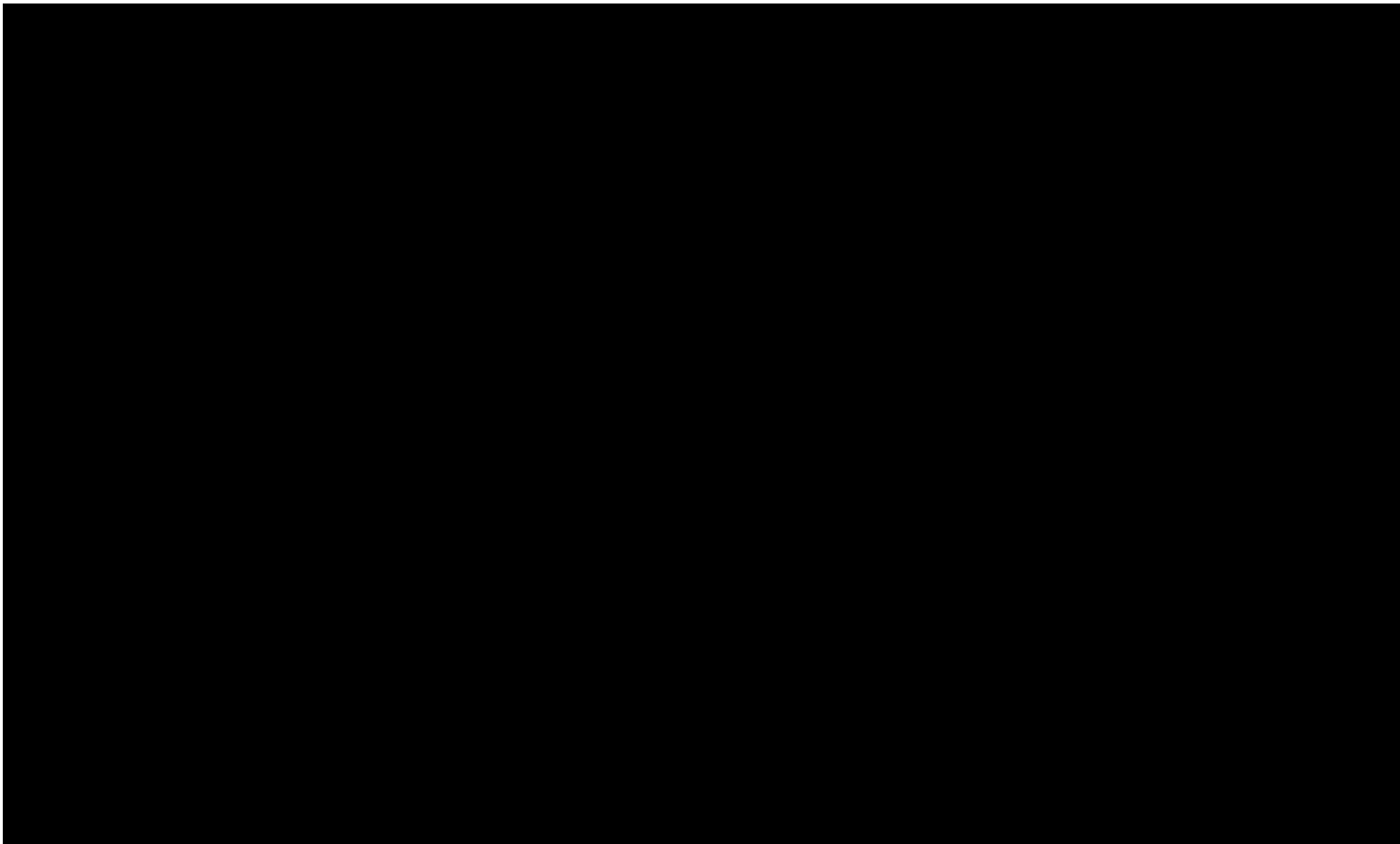


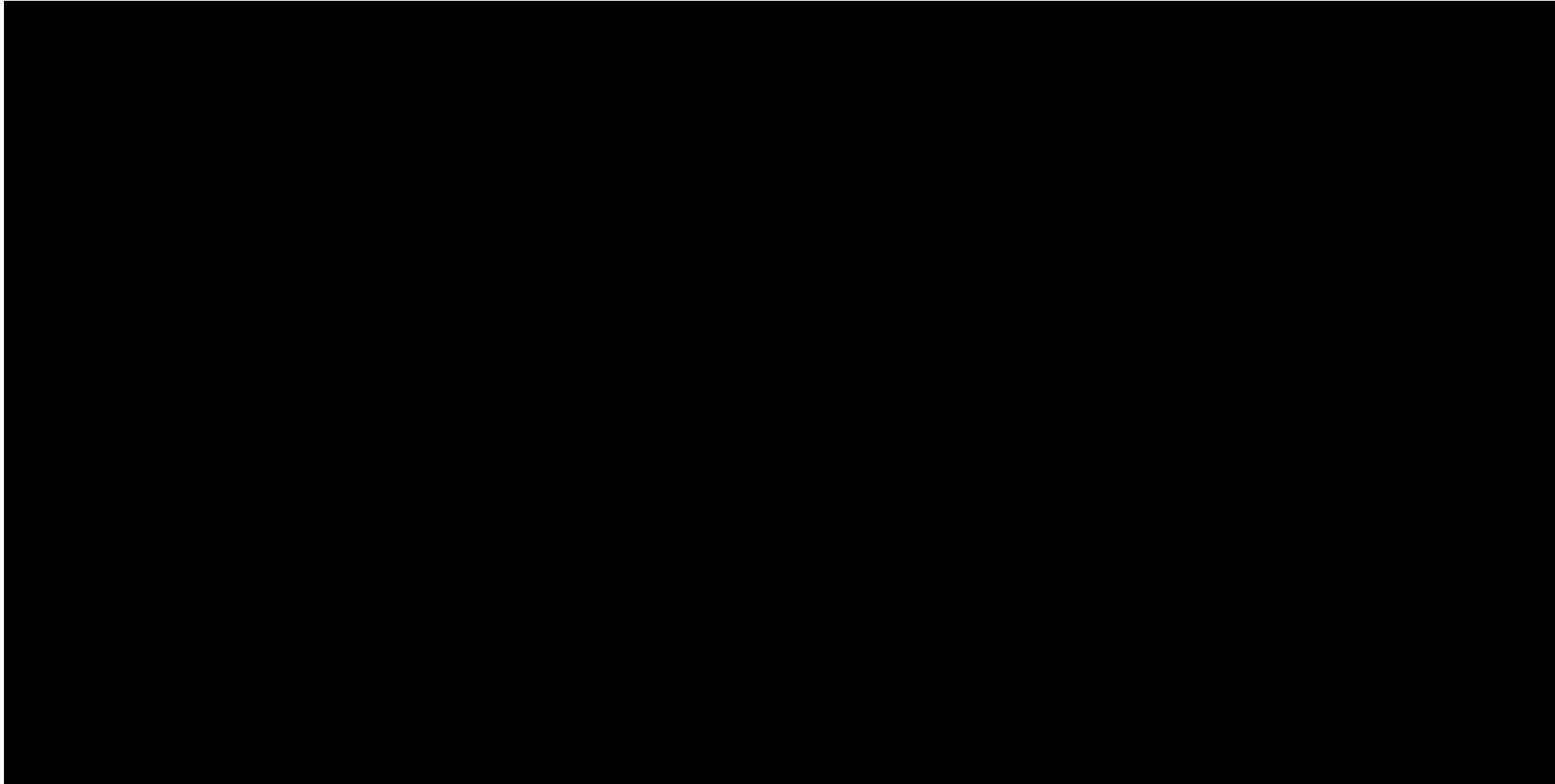


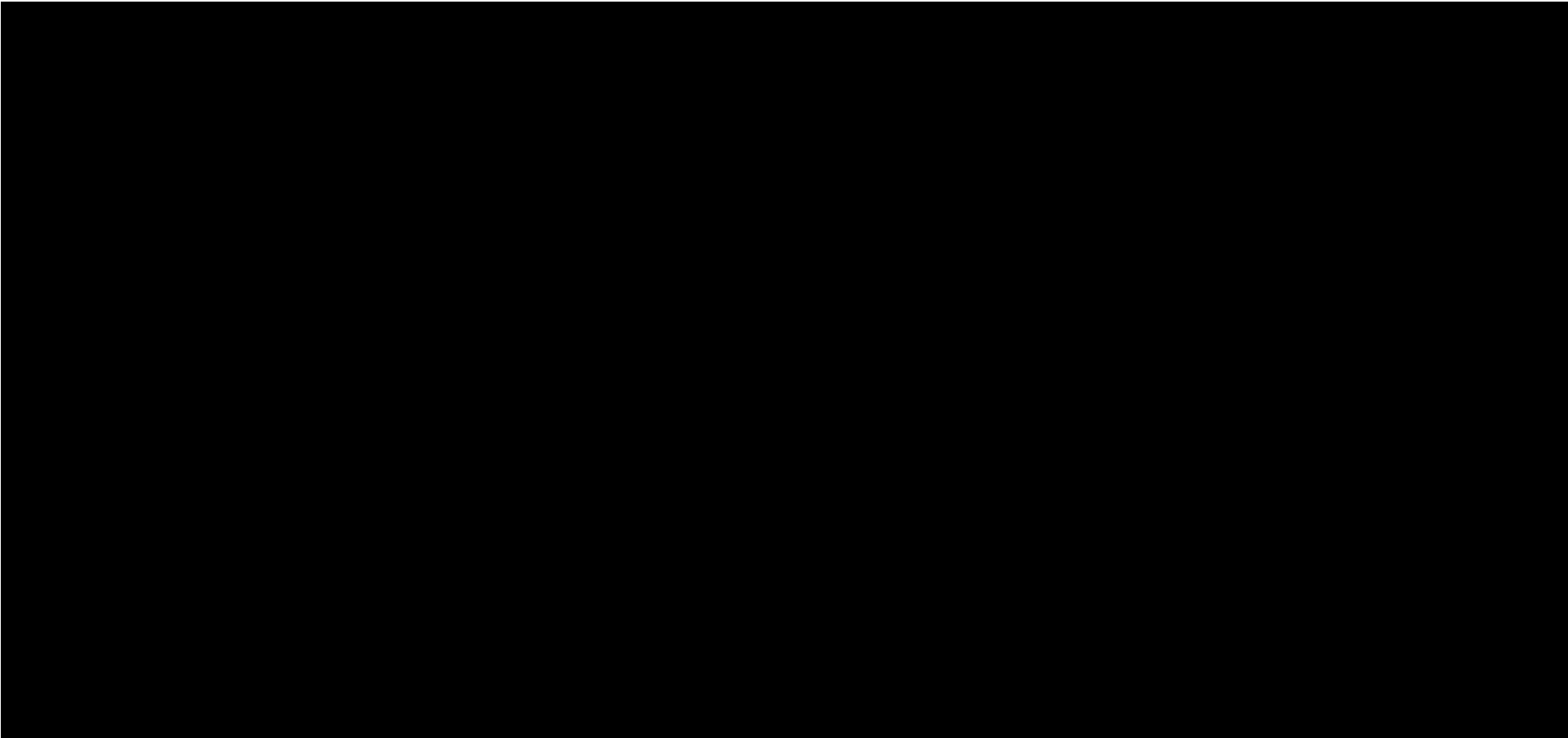


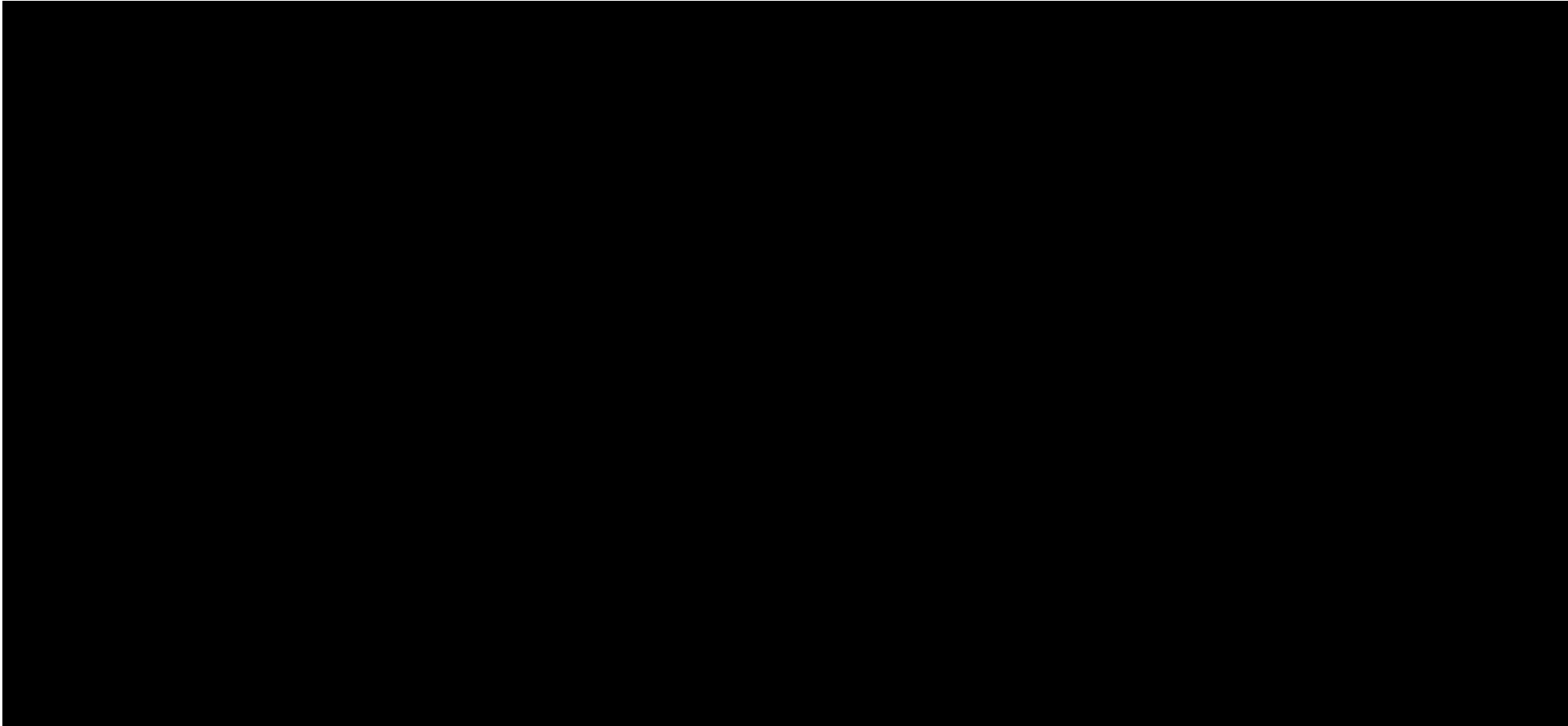


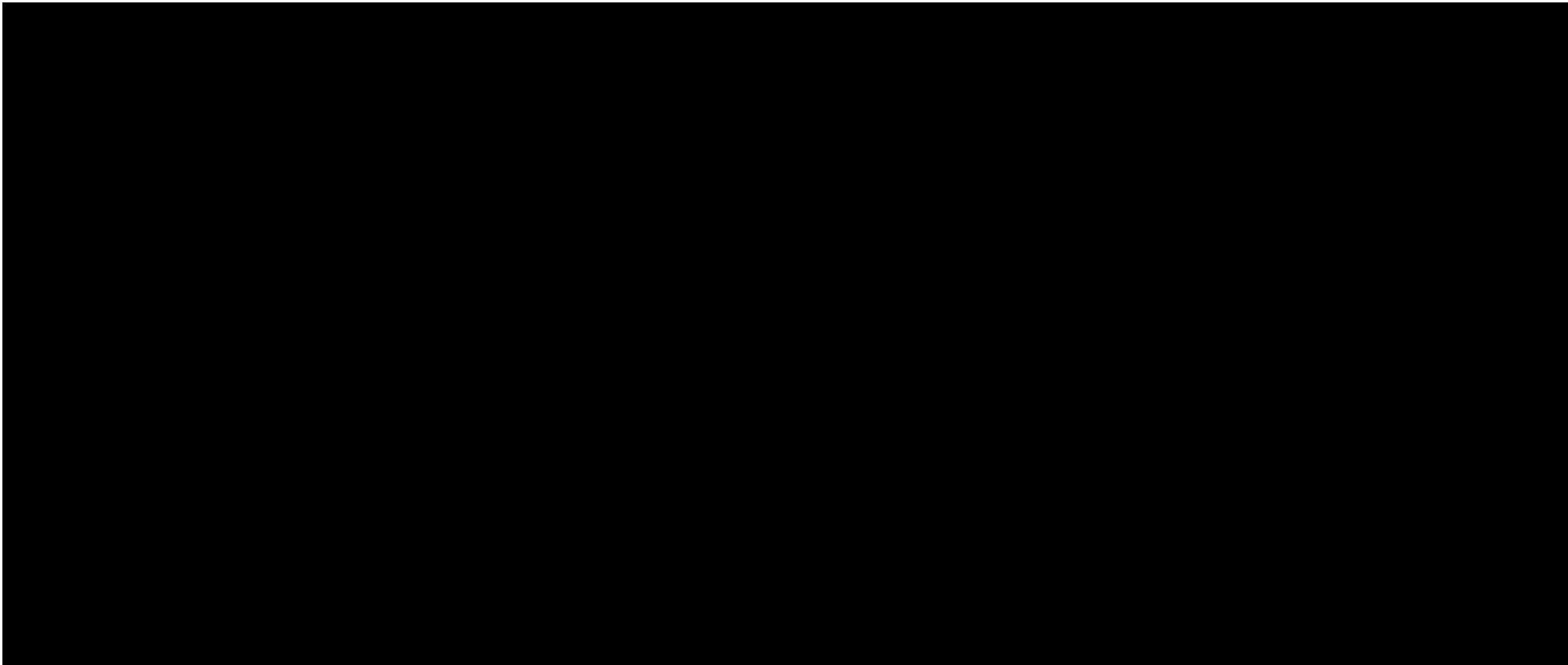


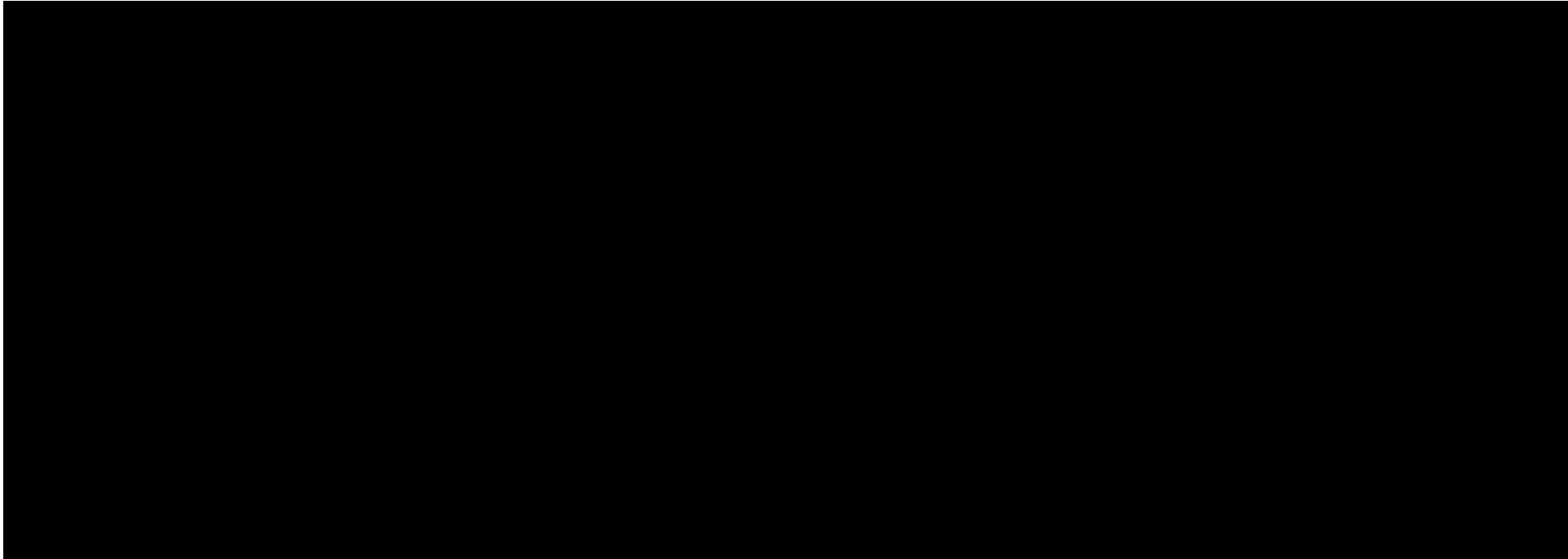


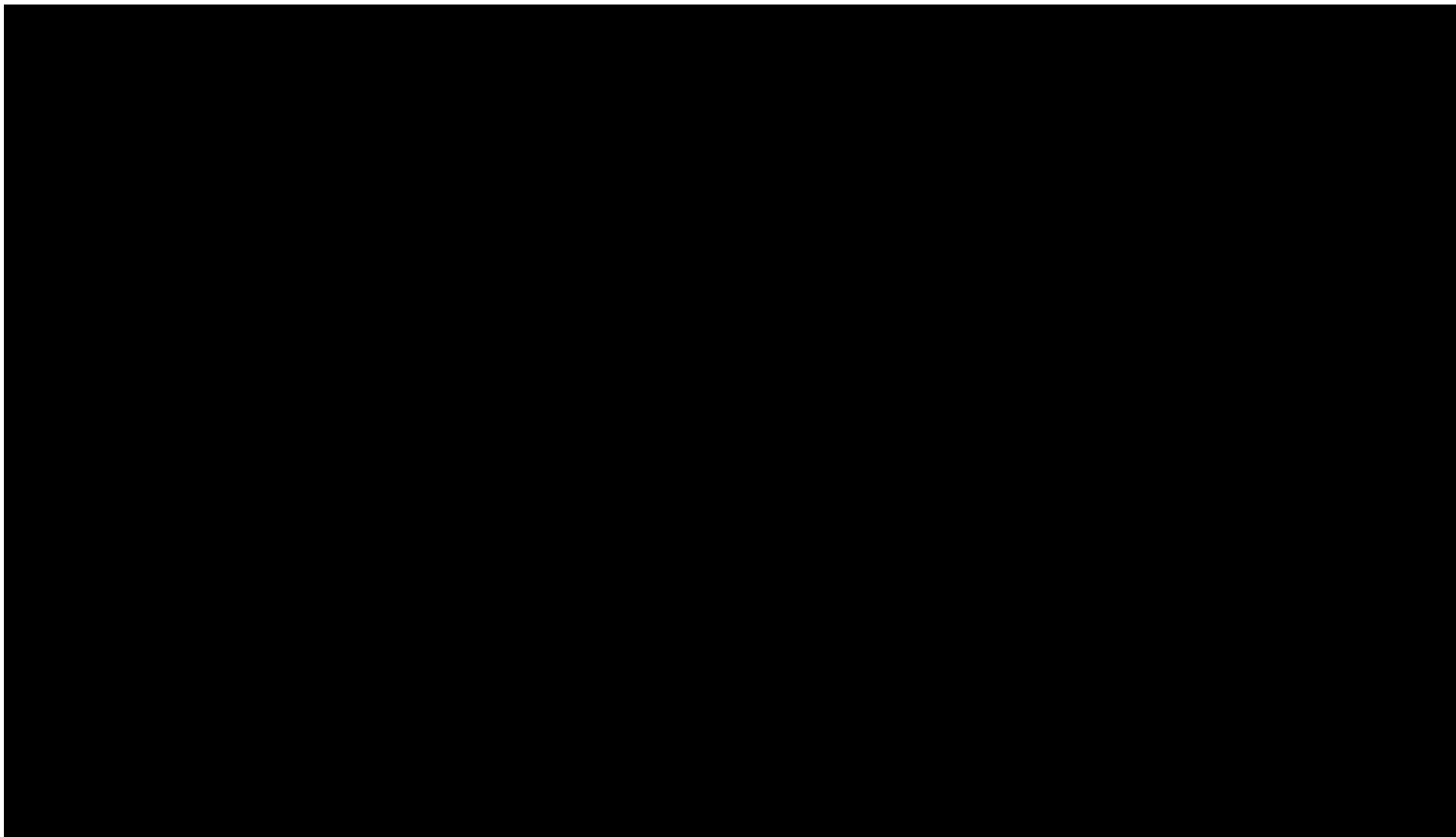


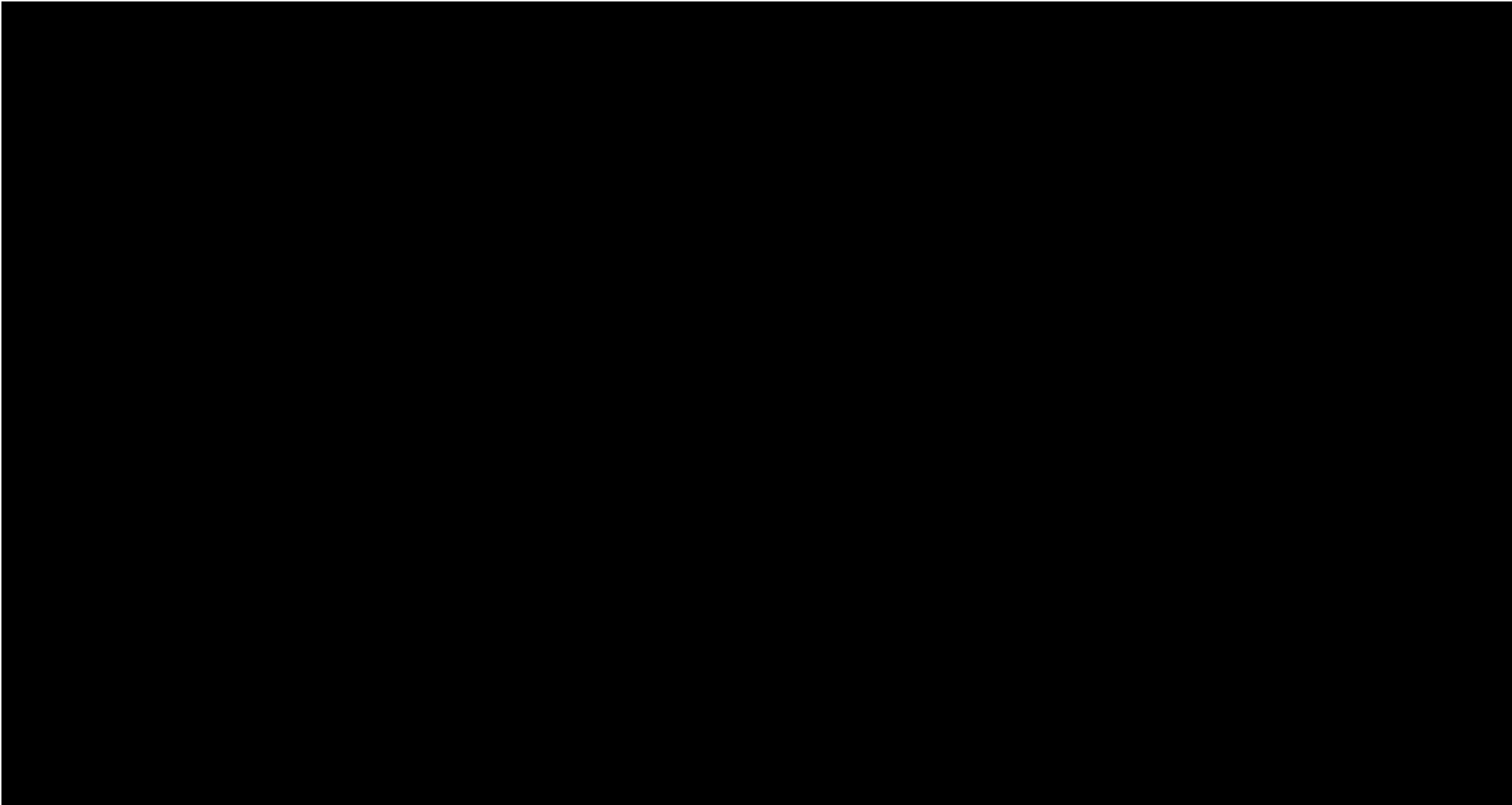


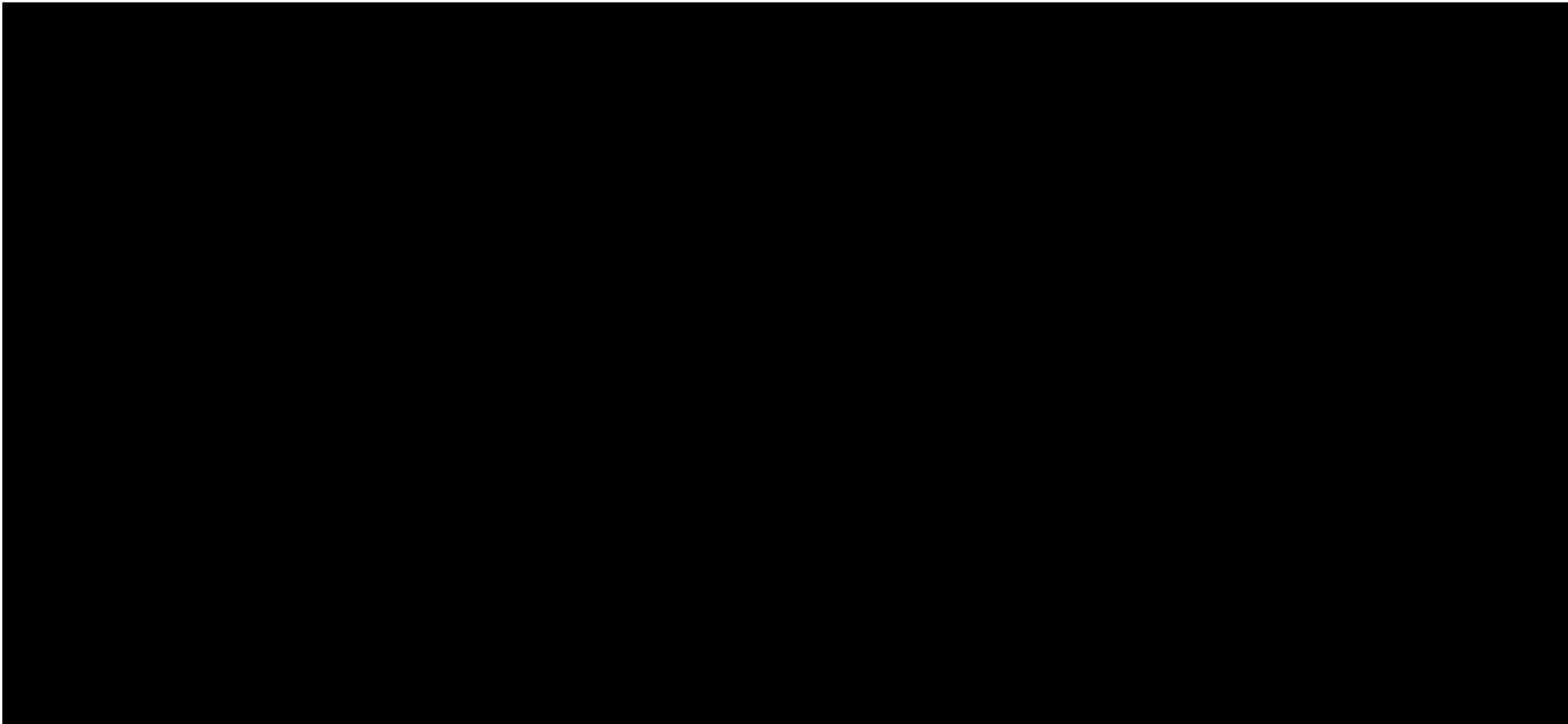












Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

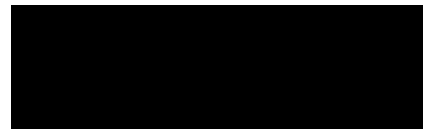
	GO-AFTER		Kay2008	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg co 4 tygodnie + MTX
Liczba pacjentów	155	153	35	35
Wiek, lata [mediana (zakres)]	54 (46,0–64,0)	55,0 (46,0–63,0)	52 (46,0–66,0)	52 (50,0–64,0)
Płeć damska, [n (%)]	132 (85,2%)	113 (73,9)	26 (74,3)	30 (85,7)
Rasa [n (%)]				
• Biała	133 (85,8)	135 (88,2)	-	-
• Czarna	8 (5,2)	10 (6,5)	-	-
• Azjatycka	2 (1,3)	3 (2,0)	-	-
• Inna	12 (7,7)	5 (3,3)	-	-
Czas trwania choroby [mediana (zakres)]	9,8 (4,9–17,6)	9,6 (5,6–17,2)	5,6 (1,4–10,9)	8,2 (4,1–14,3)
TJC 0-68 [mediana (zakres)]	26 (15,0–43,0)	27,0 (16,0–42,0)	22 (16,0–38,0)	28 (18,0–40,0)
SJC 0-66 [mediana (zakres)]	14,0 (9,0–23,0)	14,0 (9,0–25,0)	13 (10,0–18,0)	14 (10,0–21,0)
Ocena bólu przez pacjenta, skala VAS (0-10cm) [mediana (zakres)]	7,0 (5,2–8,4)	6,9 (5,3–8,8)	7,0 (5,1–7,9)	7,0 (6,3–8,6)
Ogólna ocena stanu choroby przez pacjenta, skala VAS (0-10cm) [mediana (zakres)]	6,5 (5,0–8,1)	6,8 (5,1–8,7)	6,6 (5,1–7,8)	6,9 (4,5–8,7)
Ogólna ocena stanu choroby przez lekarza, skala VAS (0-10cm) [mediana (zakres)]	6,3 (4,7–7,6)	6,3 (4,6–7,8)	5,9 (4,9–6,9)	6,2 (5,0–8,1)
HAQ DI, 0-3 [mediana (zakres)]	1,8 (1,3–2,1)	1,6 (1,1–2,0)	1,3 (0,9–1,9)	1,7 (1,4–2,0)
HAQ, 0-3 [mediana (zakres)]				
CRP mg/dl [mediana (zakres)]	1,0 (0,3–2,1)	0,8 (0,3–2,7)	2,0 (1,3–3,4)	2,1 (1,2–3,4)
OB (mm/h) [mediana (zakres)]	-	-	-	-
DAS28 [mediana (zakres)]	-	-	-	-
DAS28 CRP 0-10 [mediana (zakres)]	-	-	5,3 (4,5–5,7)	5,3 (4,5–6,2)
DAS28 ESR 0-10 [mediana (zakres)]	6,3 (5,5–7,1)	6,3 (5,6–7,2)	6,3 (5,7–7,0)	6,4 (5,6–7,3)
Metotreksat [n (%)]	102 (65,8) ‡	103 (67,3) ‡	-	-
Hydroksychlorochinina [n (%)]	12 (7,74) **	13 (8,5) **	-	-
Sulfasalazyna [n (%)]	6 (3,87)	4 (2,6)	-	-
NLPZ w trakcie badania [n (%)]	-	-	-	-
Kortykosteroidy w trakcie badania [n (%)]	-	-	-	-
Wcześniejsze leczenie anty-TNF:				

• Adalimumab [n (%)]	85 (54,8)	72 (47,1)	-	-
○ < 4 tygodnie [n (%)]	5 (3,2)	4 (2,6)	-	-
○ 4-12 tygodnie [n (%)]	11 (7,1)	14 (9,2)	-	-
○ 12-24 tygodnie [n (%)]	21 (13,5)	14 (9,2)	-	-
○ 24-48 tygodni [n (%)]	16 (10,3)	9 (5,9)	-	-
○ ≥ 48 tygodni [n (%)]	32 (20,6)	31 (20,3)	-	-
○ Brak danych [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
• Etanecept [n (%)]	73 (47,1)	76 (49,7)	-	-
○ < 4 tygodnie [n (%)]	9 (5,8)	3 (2,0)	-	-
○ 4-12 tygodnie [n (%)]	13 (8,4)	13 (8,5)	-	-
○ 12-24 tygodnie [n (%)]	12 (7,4)	13 (8,5)	-	-
○ 24-48 tygodni [n (%)]	12 (7,4)	12 (7,8)	-	-
○ ≥ 48 tygodni [n (%)]	26 (16,8)	35 (22,9)	-	-
○ Brak danych [n (%)]	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-
• Infliksymab [n (%)]	83 (53,5)	64 (41,8)	-	-
○ < 4 tygodnie [n (%)]	4 (2,6)	4 (2,6)	-	-
○ 4-12 tygodnie [n (%)]	10 (6,5)	8 (5,2)	-	-
○ 12-24 tygodnie [n (%)]	13 (8,4)	4 (2,6)	-	-
○ 24-48 tygodni [n (%)]	16 (10,3)	13 (8,5)	-	-
○ ≥ 48 tygodni [n (%)]	40 (25,8)	35 (22,9)	-	-
○ brak danych [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

* [Mediana (przedział)], mg/dl

‡ golimumab 50 mg – zaprzestano stosowania metotreksatu przed rozpoczęciem badania

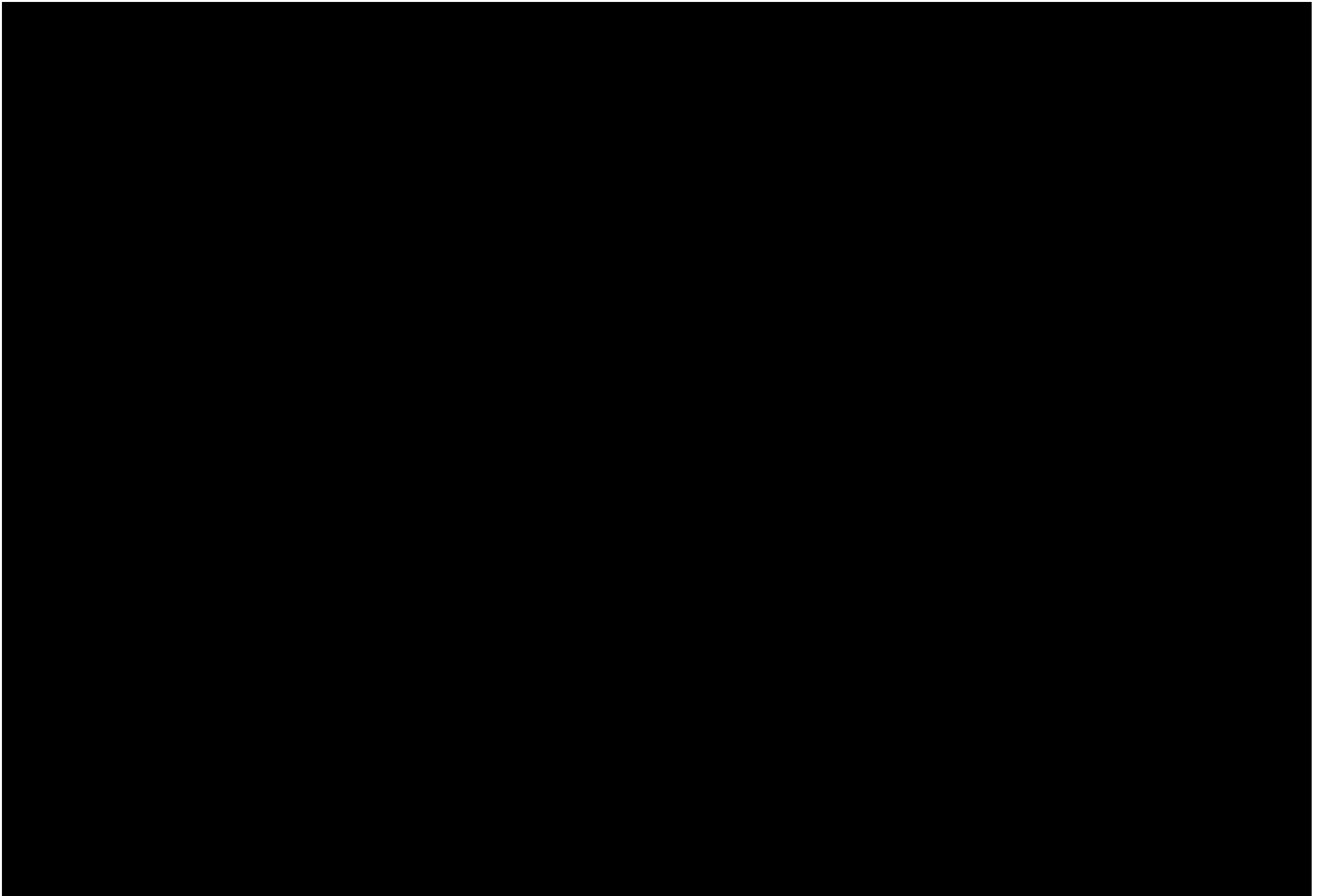
** golimumab 50 mg – 152 pacjentów

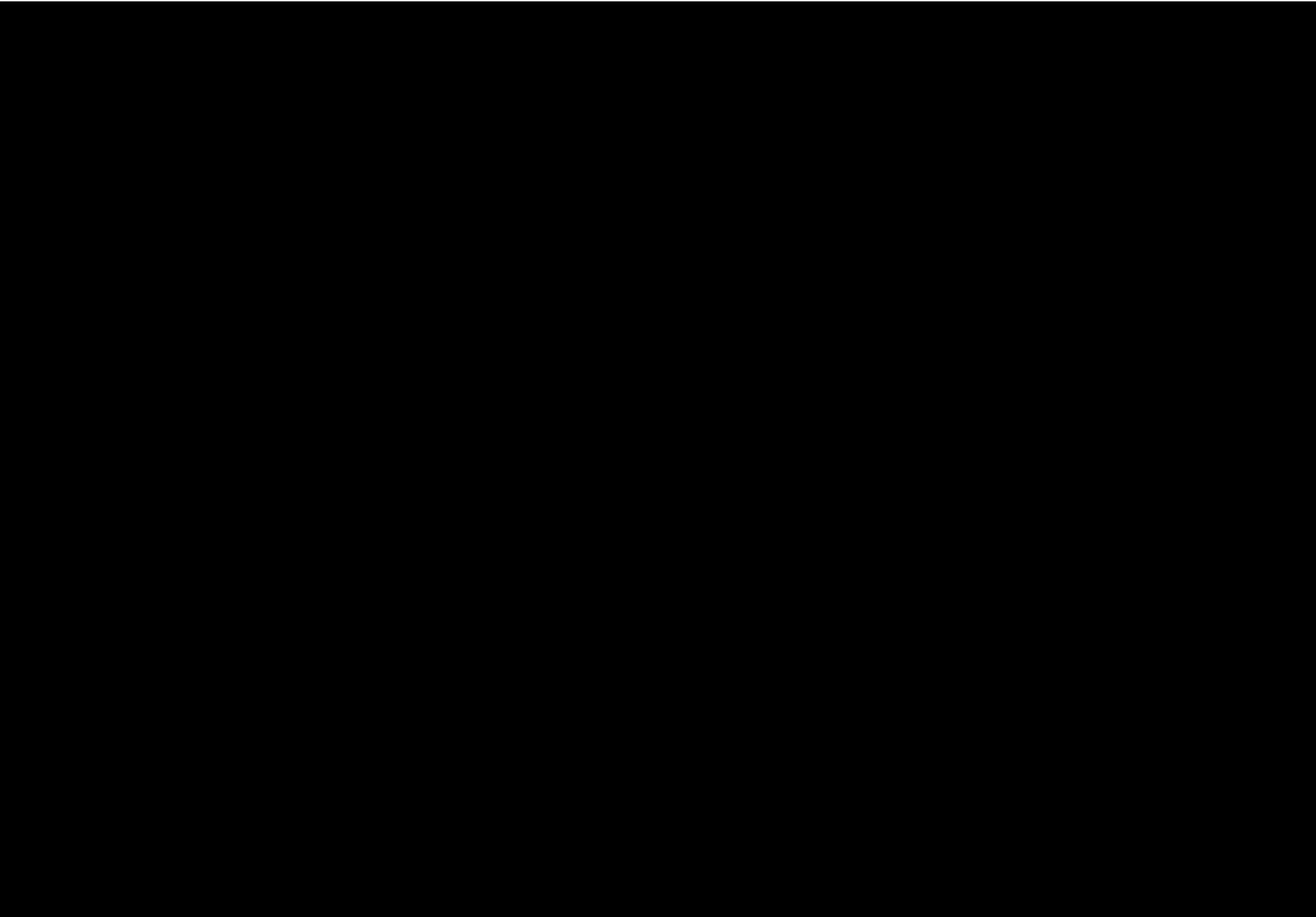


	GO-BEFORE	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
Liczba pacjentów	160	159
Płeć żeńska [n (%)]	134,0 (83,75)	135,0 (84,91)
Wiek, lata [średnia (SD)]	48,6 (12,91)	50,9 (11,32)
Rasa [n (%)]		
• Biała	114 (71,25)	119 (74,84)
• Czarna	6 (3,75)	1 (0,63)
• Azjatycka	25 (15,63)	30 (18,87)
• Inna	15 (9,38)	9 (5,66)
Czas trwania choroby [średnia (SD)]	2,9 (4,80)	3,50 (5,65)
SJC (0-66) [średnia (SD)]	14,9 (10,01)	16,0 (9,98)
TJC (0-68) [średnia (SD)]	27,3 (16,16)	29,2 (17,05)
Ocena bólu – pacjent, VAS (0-10) [średnia (SD)]	6,3 (2,12)	6,4 (2,11)
Ogólna ocena aktywności choroby – pacjent, VAS (0-10) [średnia (SD)]	5,9 (2,32)	6,1 (2,21)
Ogólna ocena aktywności choroby – lekarz, VAS (0-10) [średnia (SD)]	6,0 (1,72)	6,2 (1,63)
HAQ - DI (0-3) [średnia (SD)]	1,5 (0,64)	1,5 (0,66)
HAQ (0-3)	-	-
CRP (mg/dL) [średnia (SD)]	2,6 (3,28)	2,4 (3,02)
OB (mm/godz.) [średnia (SD)]	-	-
DAS28 [średnia (SD)]	-	-
DAS28-CRP (0-10) [średnia (SD)]	5,0 (1,01)	5,1 (0,99)
DAS28-ESR (0-10) [średnia (SD)]	6,2 (1,17)	6,3 (1,11)
LMPCh [n (%)]	83 (51,88)	80 (50,31)
Hydroksychlorochina [n (%)]	26 (16,25)	33 (20,75)
Sulfasalazyna [n (%)]	51 (31,88)	36 (22,64)
Leflunomid [n (%)]	12 (7,50)	13 (8,18)
Inne LMPCh [n (%)]	26 (16,25)	29 (18,24)
Anakira [n (%)]	0 (0,00)	0 (0,00)
Immunosupresanty [n (%)]	3 (1,88)	2 (1,26)
Kortykosteroidy [n (%)]	109 (68,13)	111 (69,81)
NLPZ [n (%)]	153 (95,63)	156 (98,11)
Metotreksat [n (%)]	0 (0)	0 (0)

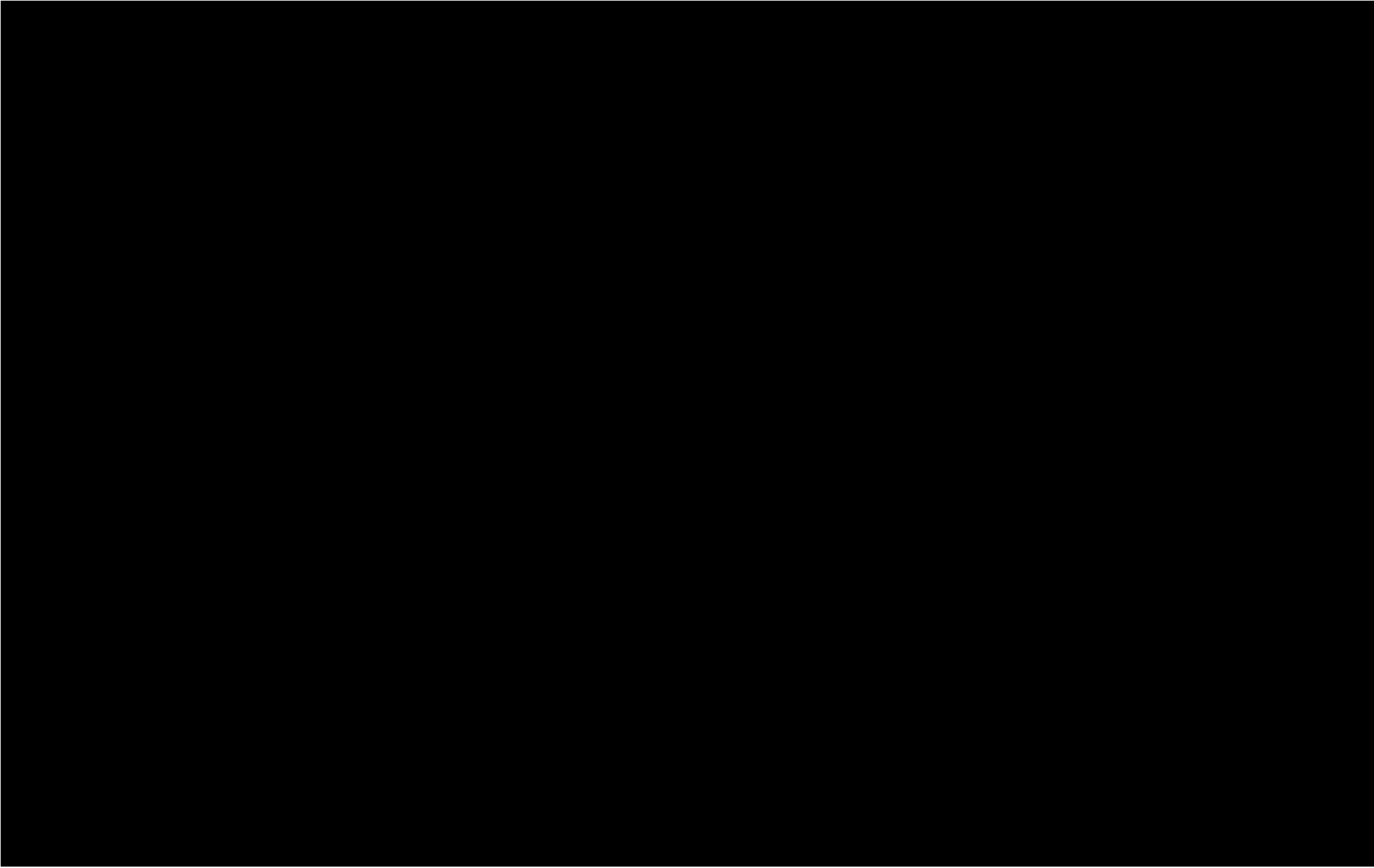
	GO-FORTH	
	Golimumab 50 mg	Placebo
Liczba pacjentów	86	88
Płeć żeńska [n (%)]	73 (84,9)	73 (83)
Wiek, lata [średnia (SD)]	50,4 (9,9)	51,1 (11,6)
Rasa [n (%)]		
• Biała	-	-
• Czarna	-	-
• Azjatycka	-	-
• Inna	-	-
Czas trwania choroby [średnia (SD)]	8,8 (8,8)	8,7 (8,2)
SJC (0-66) [średnia (SD)]	11,8 (6,72)	11,4 (6,58)
TJC (0-68) [średnia (SD)]	13,1 (8,38)	13,2 (7,83)
Ocena bólu – pacjent, VAS (0-10) [średnia (SD)]	49,5 (23,8)	52,2 (22,86)
Ogólna ocena aktywności choroby – pacjent, VAS (0-100) [średnia (SD)]	46,1 (23,07)	50,7 (22,63)
Ogólna ocena aktywności choroby – lekarz, VAS (0-100) [średnia (SD)]	58 (18,77)	54,4 (17,97)
HAQ - DI (0-3) [średnia (SD)]	1 (0,61)	1 (0,68)
HAQ (0-3)		
CRP (mg/dL) [średnia (SD)]	1,9 (2,63)	2,2 (2,44)
OB (mm/godz.) [średnia (SD)]	-	-
DAS28 [średnia (SD)]	-	-
DAS28-CRP (0-10) [średnia (SD)]	-	-
DAS28-ESR (0-10) [średnia (SD)]	5,5 (1,18)	5,6 (0,99)
LMPCh [n (%)]	-	-
Hydroksychlorochina [n (%)]	-	-
Sulfasalazyna [n (%)]	-	-
Leflunomid [n (%)]	-	-
Inne LMPCh [n (%)]	-	-
Anakira [n (%)]	-	-
Immunosupresanty [n (%)]	-	-
Kortykosteroidy [n (%)]	-	-
NLPZ [n (%)]	-	-
Metotreksat [n (%)]	-	-

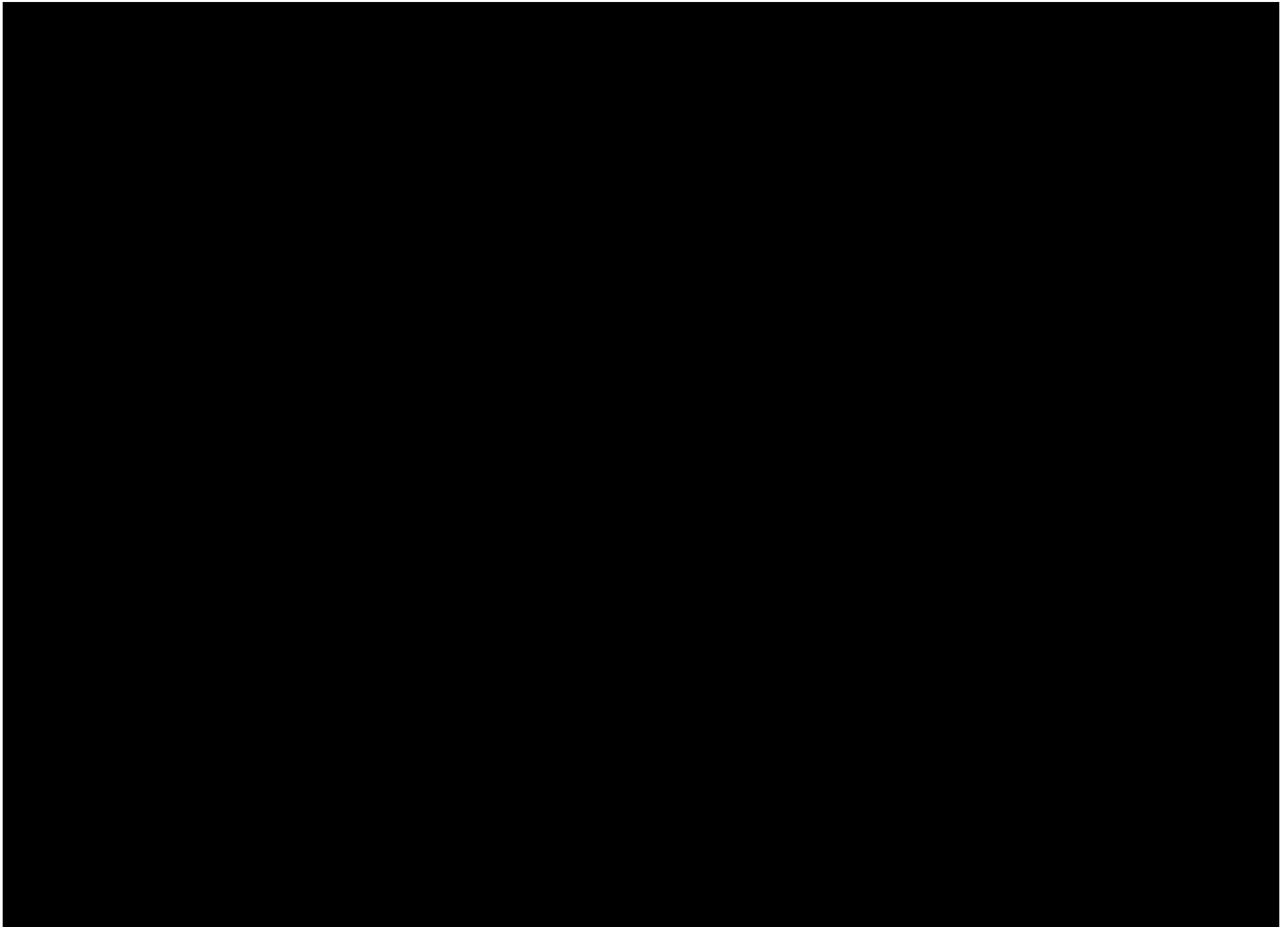
	GO-FORWARD	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
Liczba pacjentów	133	89
Płeć żeńska [n (%)]	109 (81,9)	72 (80,90)
Wiek, lata [mediana (przedział)]	52,0 (42,0-58,0)	52,0 (43,0-57,0)
Rasa [n (%)]	bd	bd
Czas trwania choroby, lata [mediana (przedział)]	6,5 (3,1-11,9)	4,5 (2,1-9,7)
SJC (0-66) [mediana (przedział)]	12,0 (8,0 -19,0)	13,0 (8,0-22,0)
TJC (0-68) [mediana (przedział)]	21 (14,0-34,0)	26 (16,0-39,0)
Ocena bólu – pacjent, VAS (0-10) [mediana (przedział)]	5,70 (3,60-7,50)	6,10 (4,70-7,70)
Ogólna ocena aktywności choroby – pacjent, VAS (0-10) [mediana (przedział)]	5,30 (3,70-7,20)	6,00 (3,80-7,90)
Ogólna ocena aktywności choroby – lekarz, VAS (0-10) [mediana (przedział)]	5,65 (4,30-6,85)	6,10 (5,10-7,10)
HAQ - DI (0-3) [mediana (przedział)]	1,250 (0,750-1,750)	1,375 (1,000-1,875)
HAQ (0-3) [mediana (przedział)]	-	-
CRP (mg/dL) [mediana (przedział)]	0,80 (0,30-2,00)	1,00 (0,40-2,80)
OB (mm/godz.) [mediana (przedział)]	-	-
DAS [mediana (przedział)]	-	-
DAS28-CRP (0-10) [mediana (przedział)]	4,860 (4,194-5,480)	5,100 (4,060-5,651)
DAS28-ESR (0-10) [mediana (przedział)]	6,111 (5,260-6,574)	6,105 (5,366-6,940)
LMPCh [n (%)]	94 (70,68)	70 (78,65)
Hydroksychlorochina [n (%)]	-	-
Sulfasalazyna [n (%)]	-	-
Leflunomid [n (%)]	-	-
Inne LMPCh [n (%)]	-	-
Anakira [n (%)]	-	-
Immunosupresanty [n (%)]	-	-
Kortykosteroidy [n (%)]	87 (65,41)	67 (75,28)
Prednison albo dawka równoważna, mg/dzień [mediana (przedział)]	7,3 (5,0-10,0)	7,5 (5,0-10,0)
NLPZ [n (%)]	-	-
Wcześniejsze przyjmowanie metotreksatu, [n (%)]		
<1 rok	33 (24,81)	20 (22,47)
≥1 do <3	30 (22,56)	32 (35,96)
≥3 lata	68 (51,13)	37 (41,57)
pacjenci z utajoną gruźlicą [n (%)]	31 (23,31)	18 (20,22)

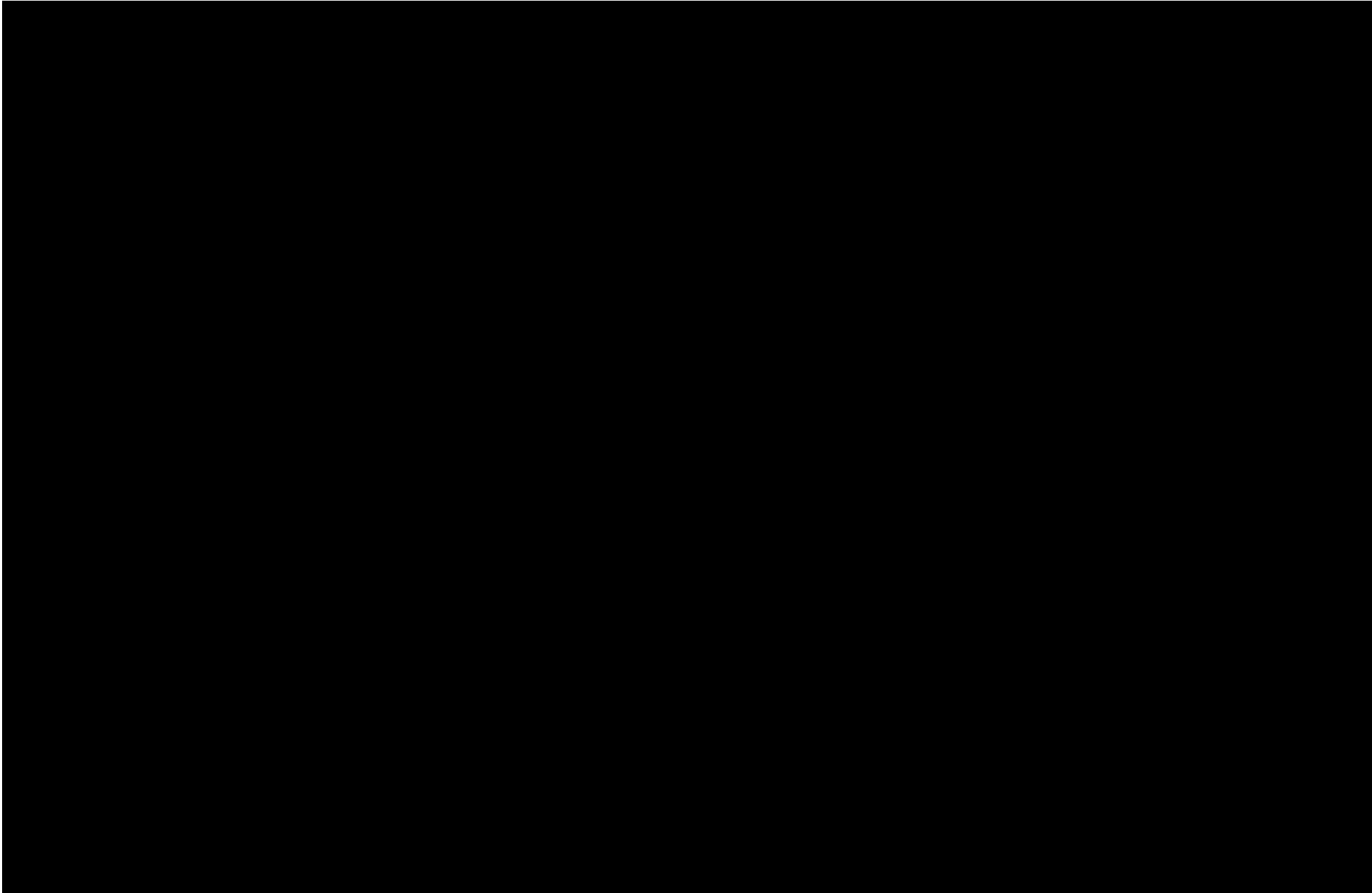


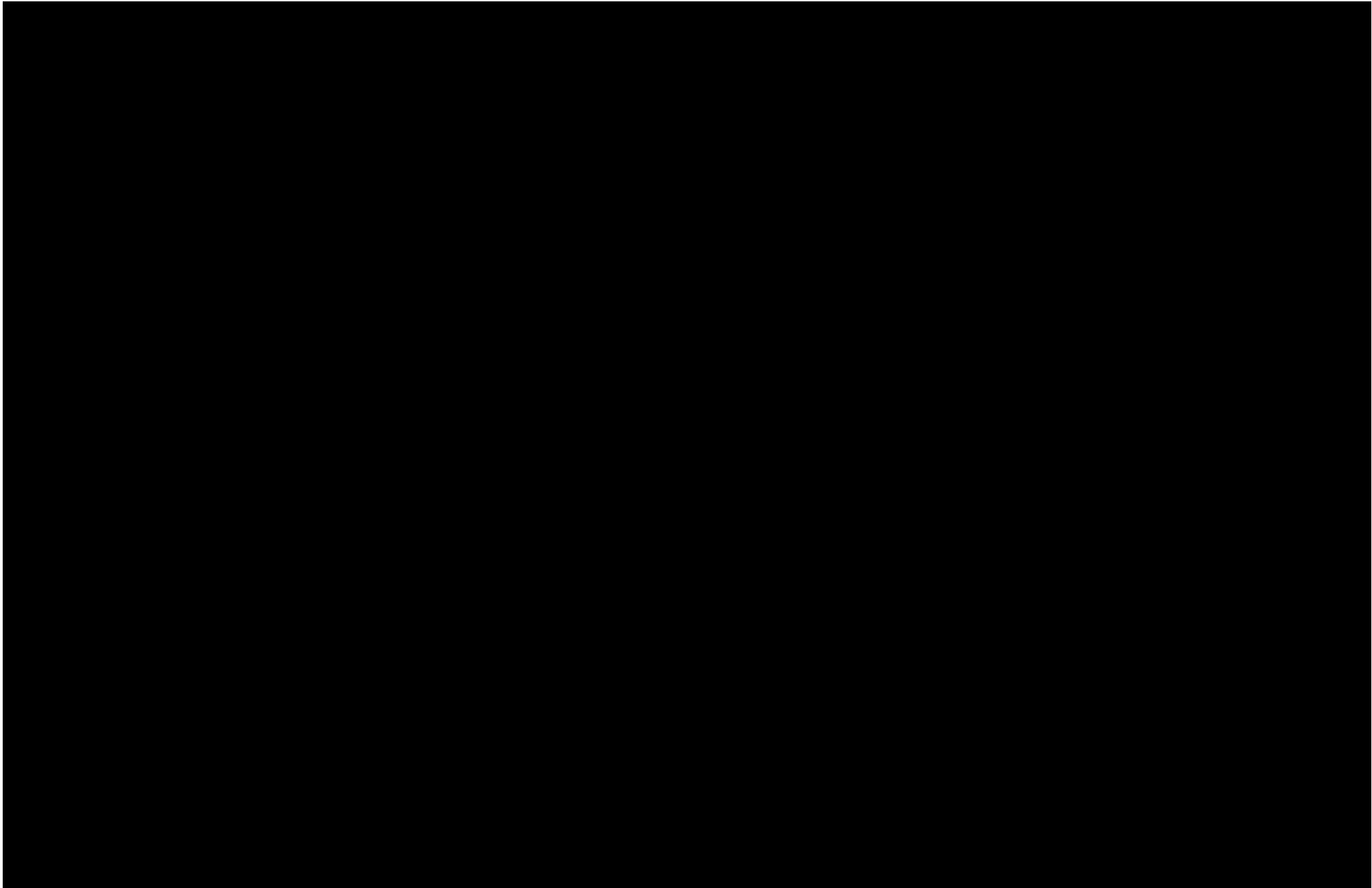


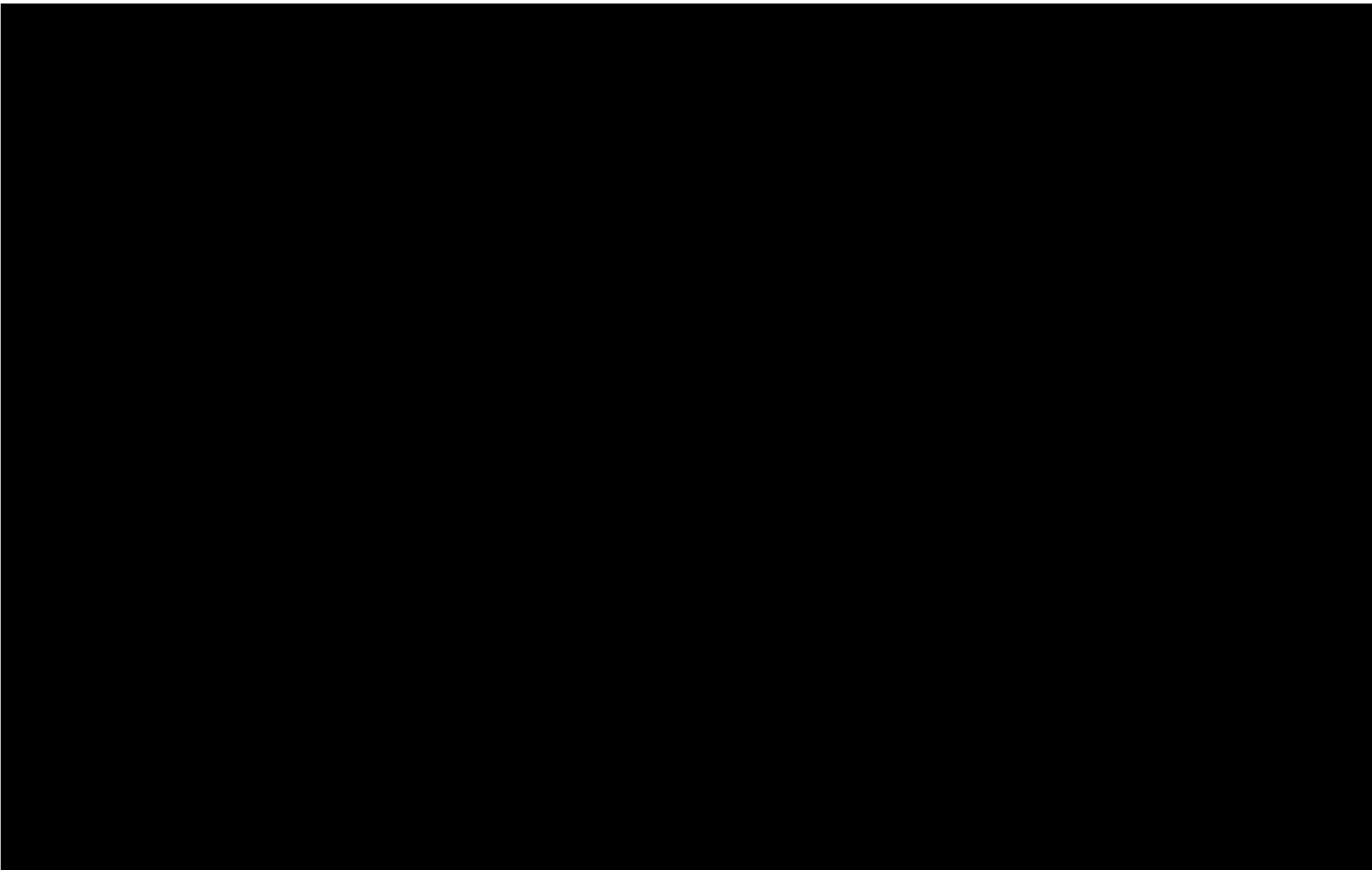












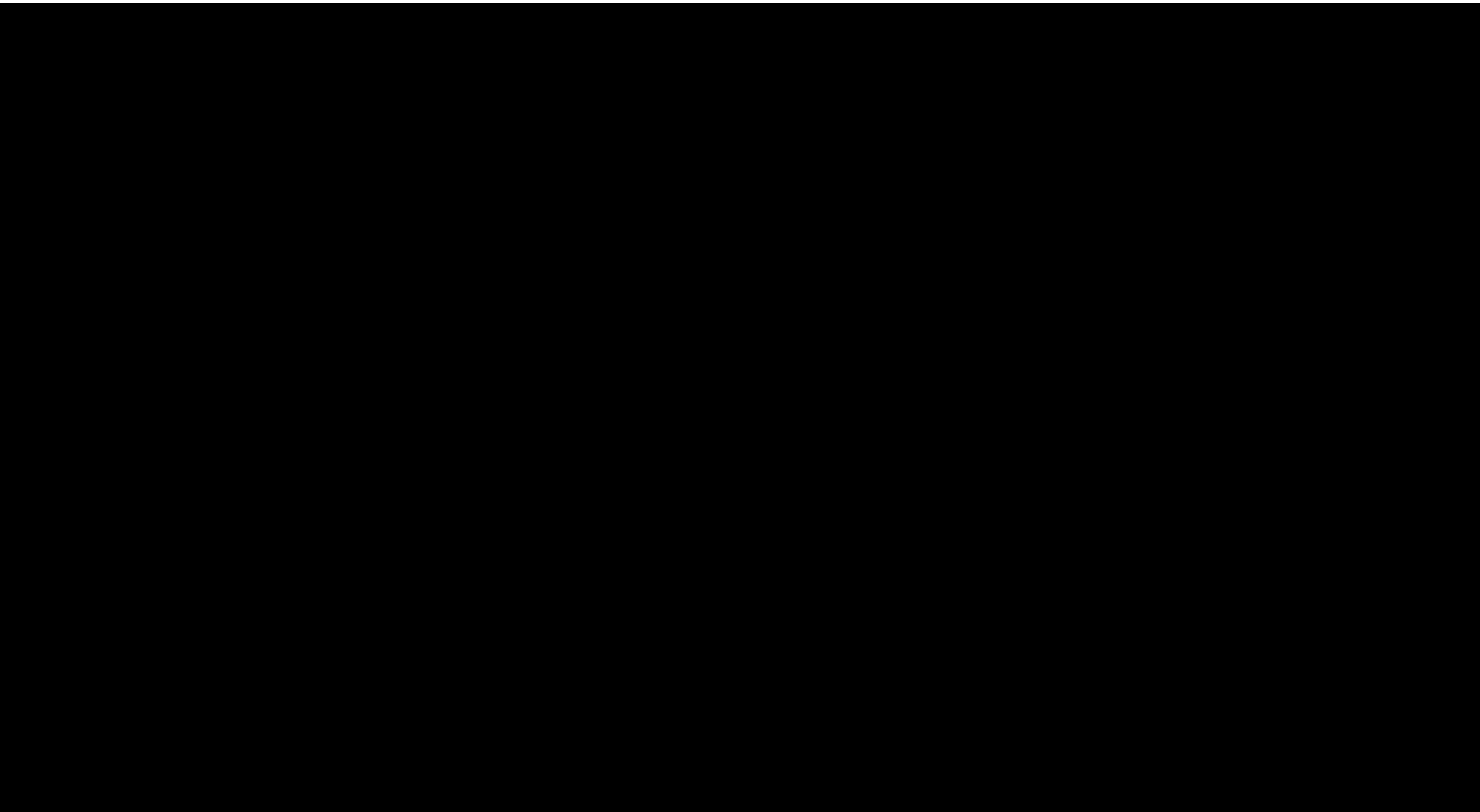
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

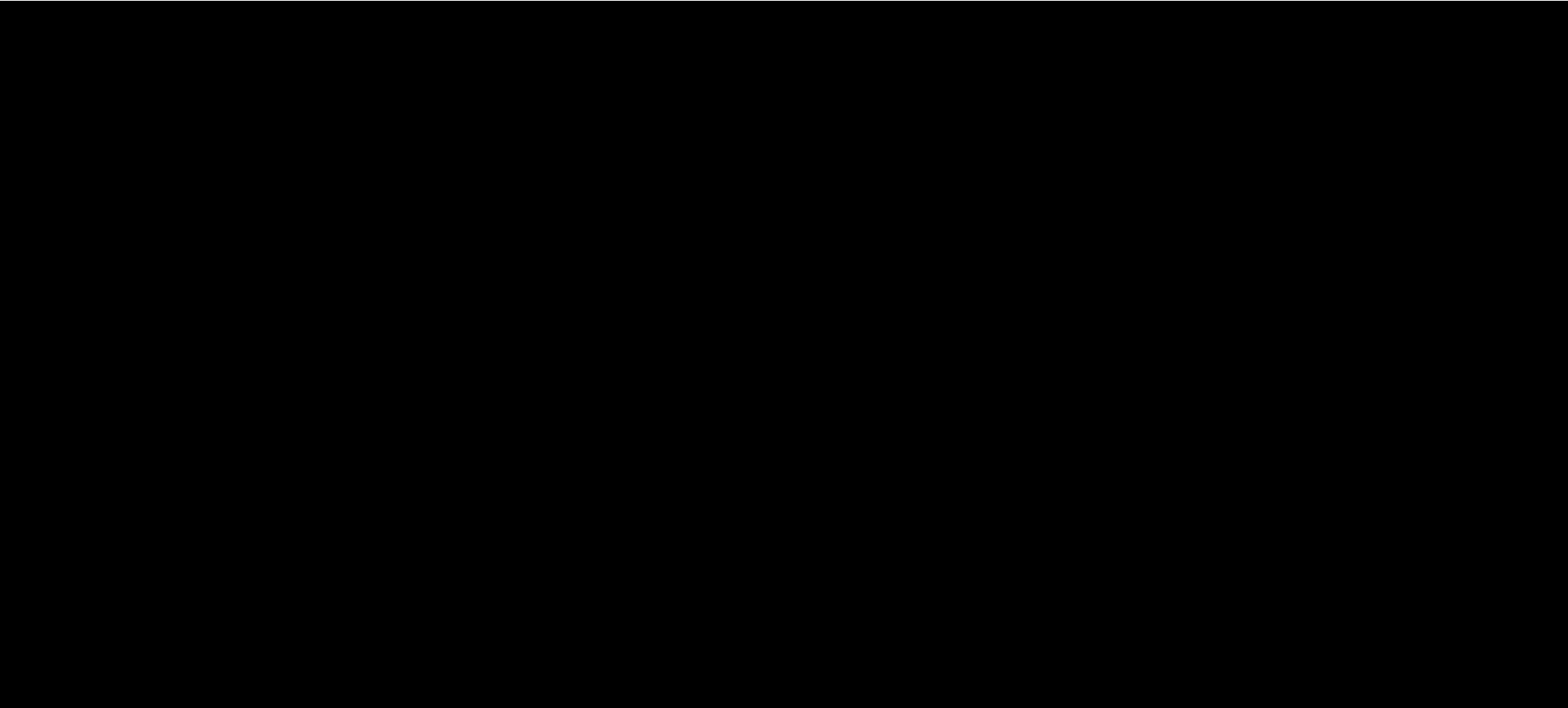
	GO-AFTER do 24. tygodnia		Kay2008	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg - MTX
Liczba pacjentów randomizowanych	155	153	35	35
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie	155	152	34	37
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	31 (20,0)	12 (7,8)	6 (17,1)	4 (11,4)
Pacjenci, którzy spełnili kryteria wczesnego wyjścia, w 16. tyg. [n (%)]	72 (46,5)	41 (26,8)	-	-
Przyczyny nieukończenia [n (%)]				
• Brak efektu terapeutycznego	9 (5,8)	3 (2,0)	3 (8,6)	2 (5,7)
• Pacjenci straceni z obserwacji	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
• Działania niepożądane	9 (5,8)	4 (2,6)	3 (8,6)	2 (5,7)
• Pacjenci wycofani/naruszenie protokołu	-	-	-	-
• Decyzja pacjenta	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
• Zgon	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-
• Inne	9 (5,8)	2 (1,3)	-	-

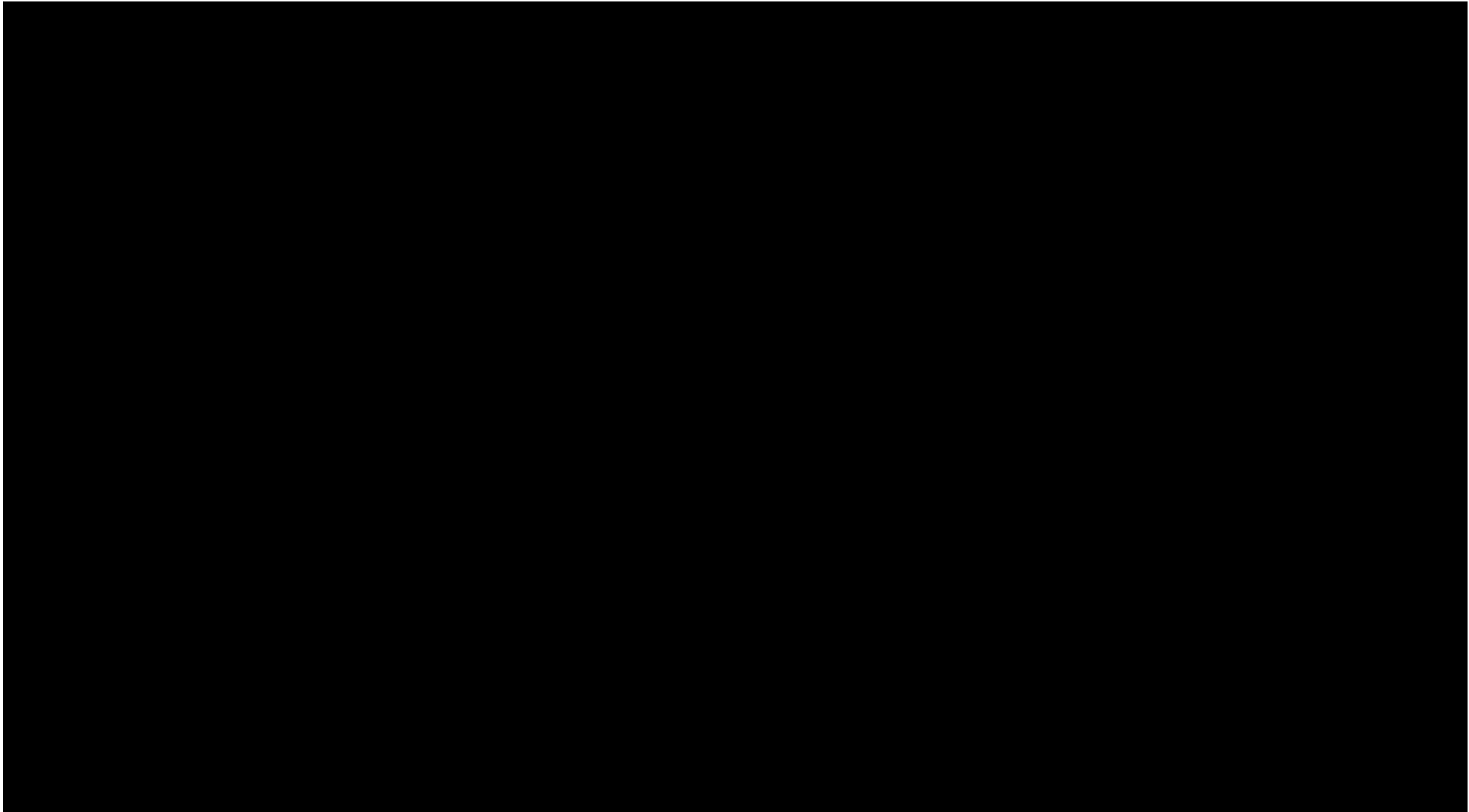
	GO-BEFORE (24 tygodnie)	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	160	159
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	160	158
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	10 (6,25)	8 (5,06)
Przyczyny nieukończenia [n (%)]		
• Brak efektu terapeutycznego	1 (0,63)	0 (0,00)
• Pacjenci straceni z obserwacji	3 (1,88)	1 (0,63)
• Działania niepożądane	1 (0,63)	5 (3,16)
• Pacjenci wycofani	-	-
• Decyzja pacjenta	-	-
• Zgon	0 (0,00)	1 (0,63)
• Inne	5 (3,13)	1 (0,63)

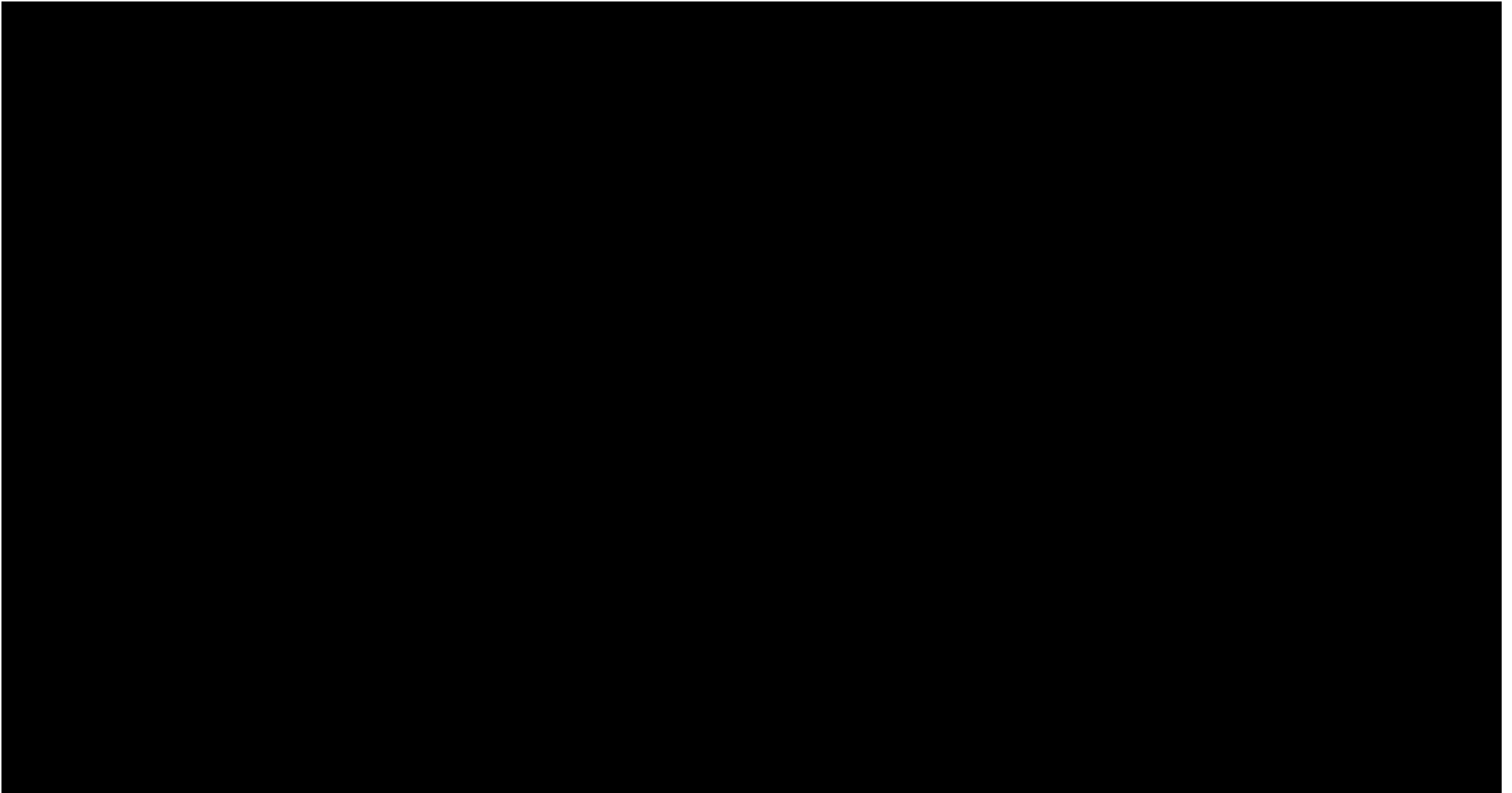
	GO-FORWARD (24 tygodnie)	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	133	89
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	133	89
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	10 (7,52)	2 (2,25)
Pacjenci, którzy spełnili kryteria wczesnego wyjścia, w 16 tyg. [n (%)]	41 (30,83)	15 (16,85)
Przyczyny nieukończenia [n (%)]		
• Brak efektu terapeutycznego	2 (1,50)	0 (0,00)
• Pacjenci straceni z obserwacji	1 (0,75)	0 (0,00)
• Działania niepożądane	6 (4,51)	2 (2,25)
• Pacjenci wycofani	-	-
• Decyzja pacjenta	-	-
• Zgon	-	-
• Inne	1 (0,75)	0 (0,00)
Przerwanie stosowania leku doustnego	0 (0,00)	0 (0,00)

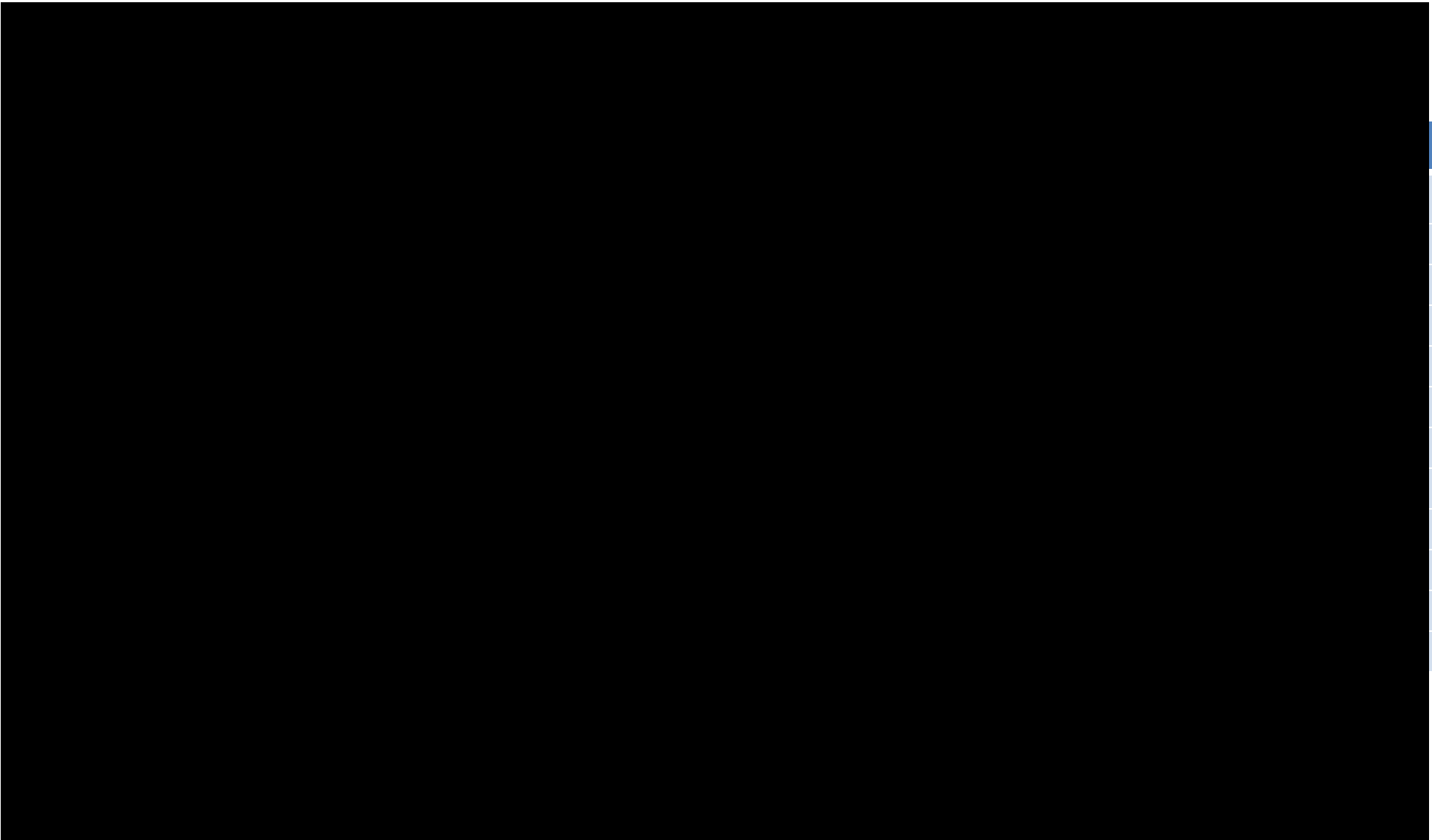
	GO-FORTH (16 tygodni)	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	90	89
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	88	86
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	4 (4,5)	5 (5,8)
Pacjenci, którzy spełnili kryteria wczesnego wyjścia, w 16 tyg. [n (%)]	28	9
Przyczyny nieukończenia [n (%)]		
• Brak efektu terapeutycznego	2 (2,3)	1 (1,2)
• Pacjenci straceni z obserwacji	0 (0)	0 (0)
• Działania niepożądane	1 (1,1)	4 (4,7)
• Pacjenci wycofani/naruszenie protokołu	0 (0)	0 (0)
• Decyzja pacjenta	1 (1,1)	0 (0)
• Zgon	0 (0)	0 (0)
• Inne	0 (0)	0 (0)

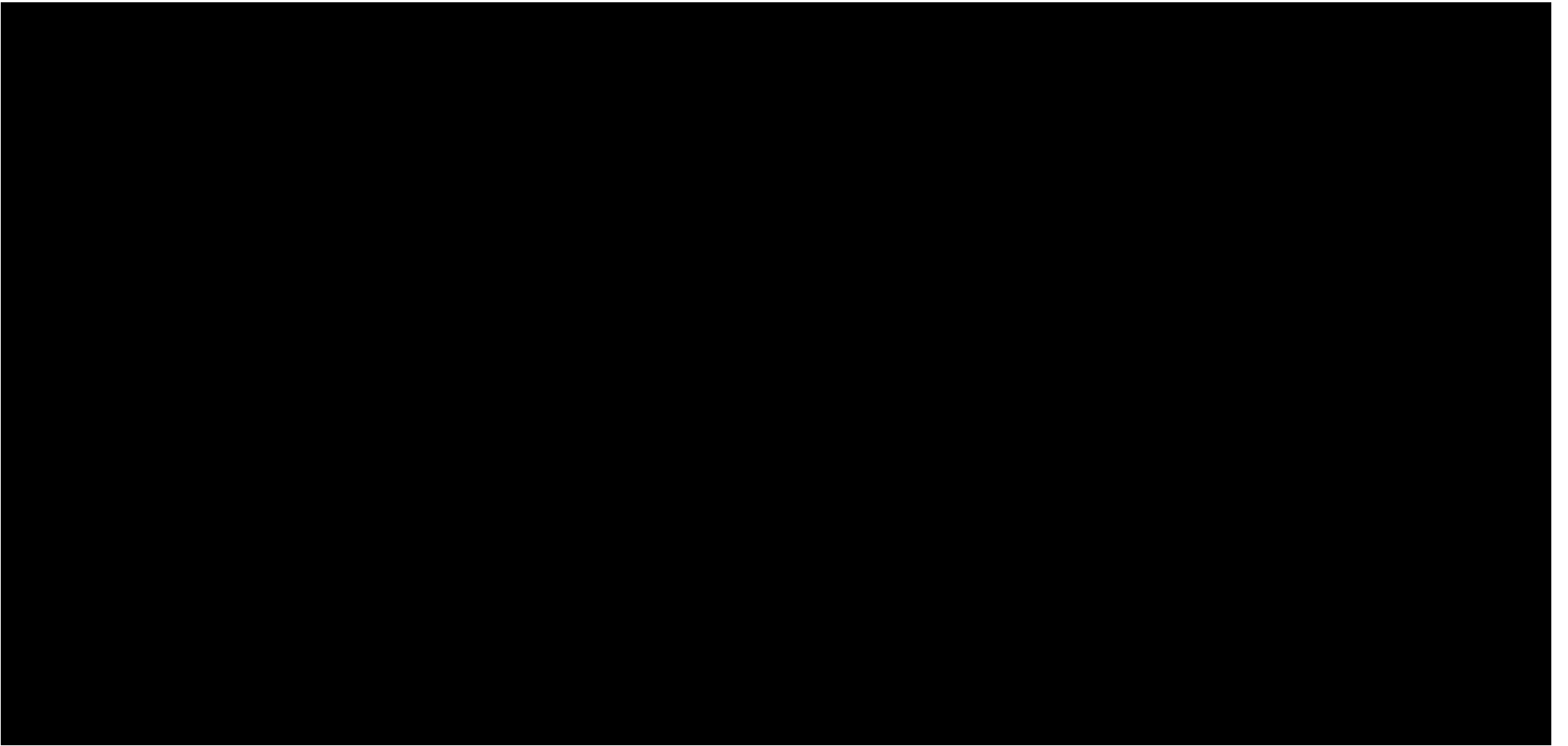


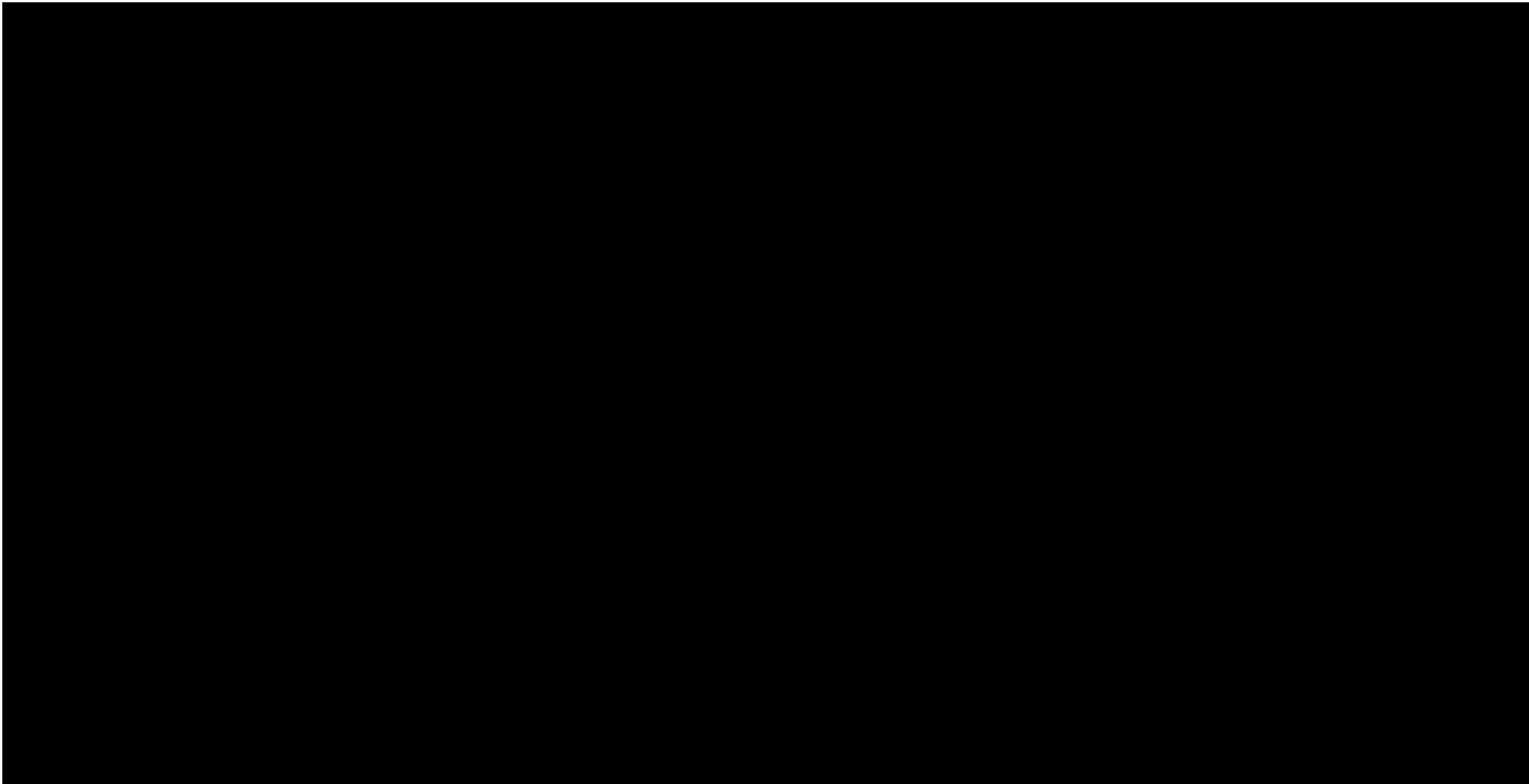


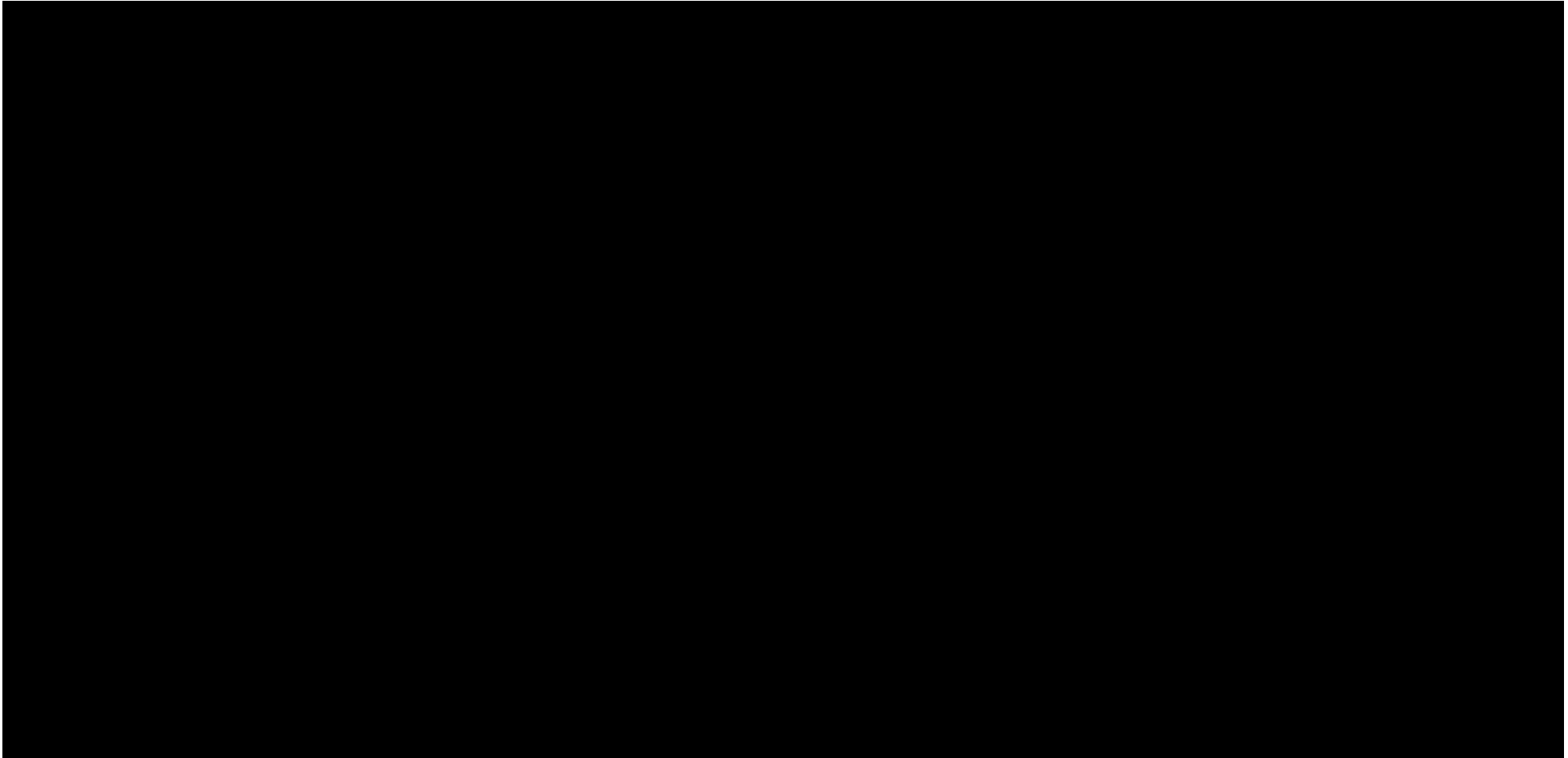


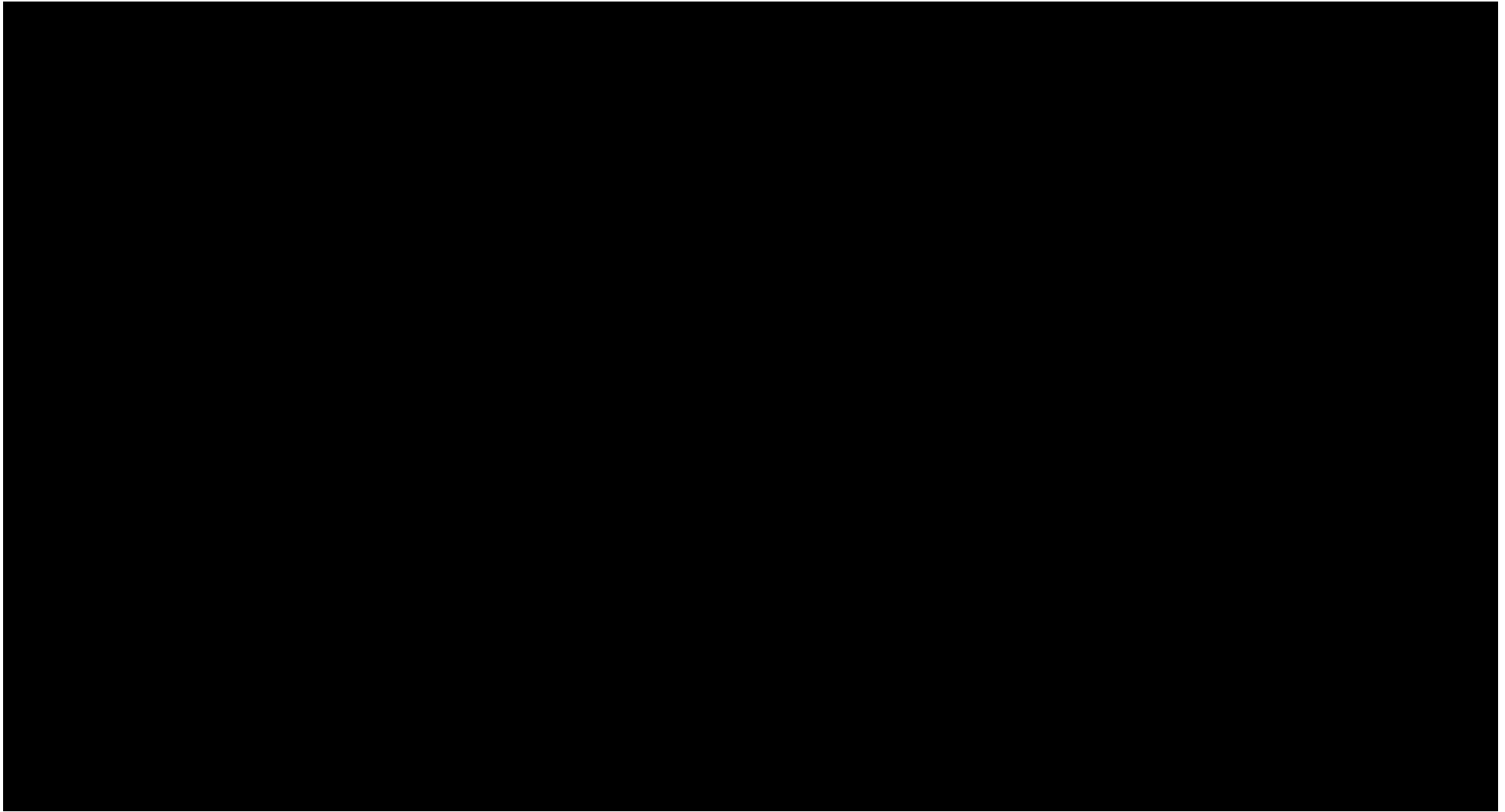












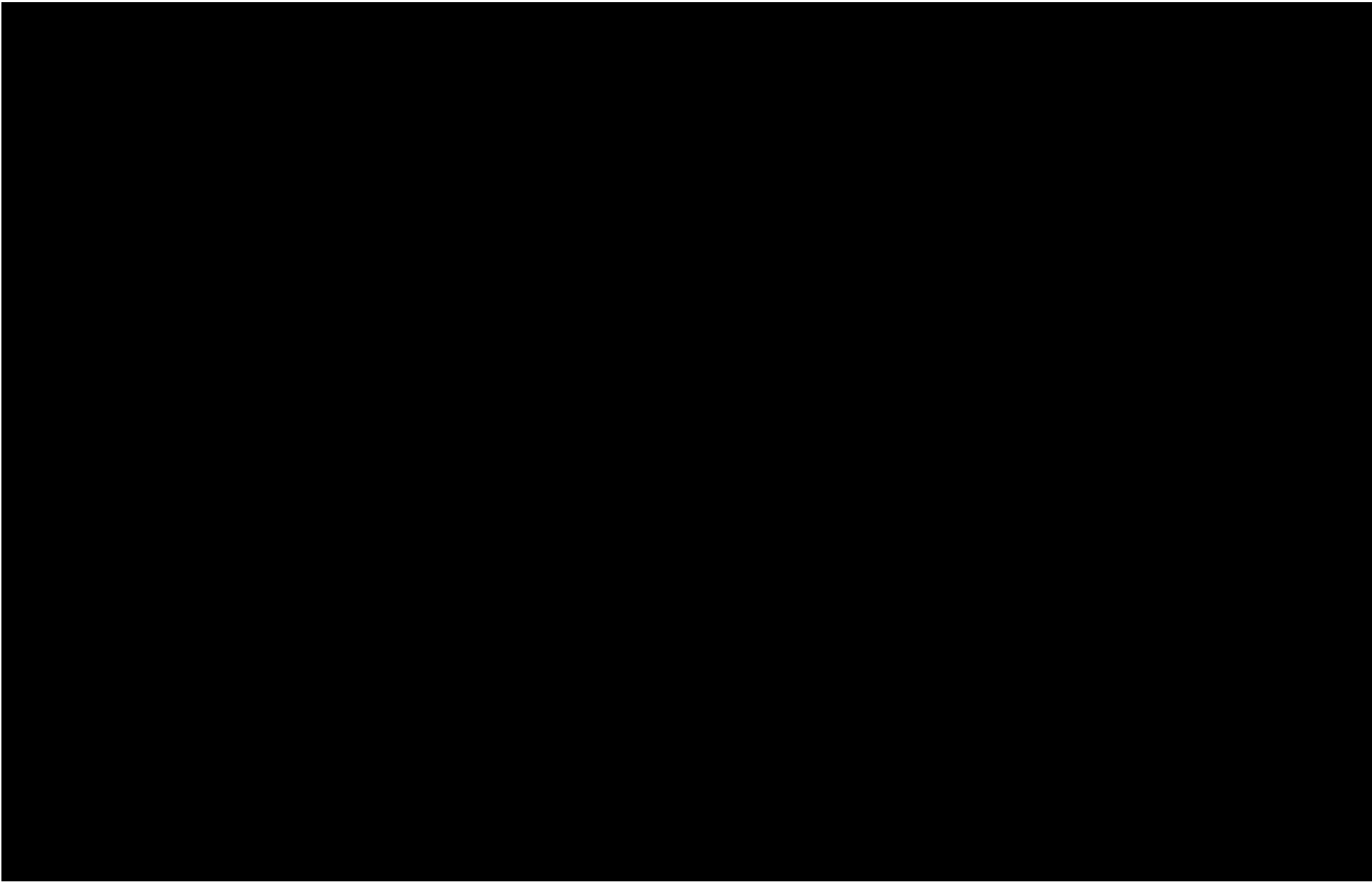
Aneks 7. Podsumowanie metodyki

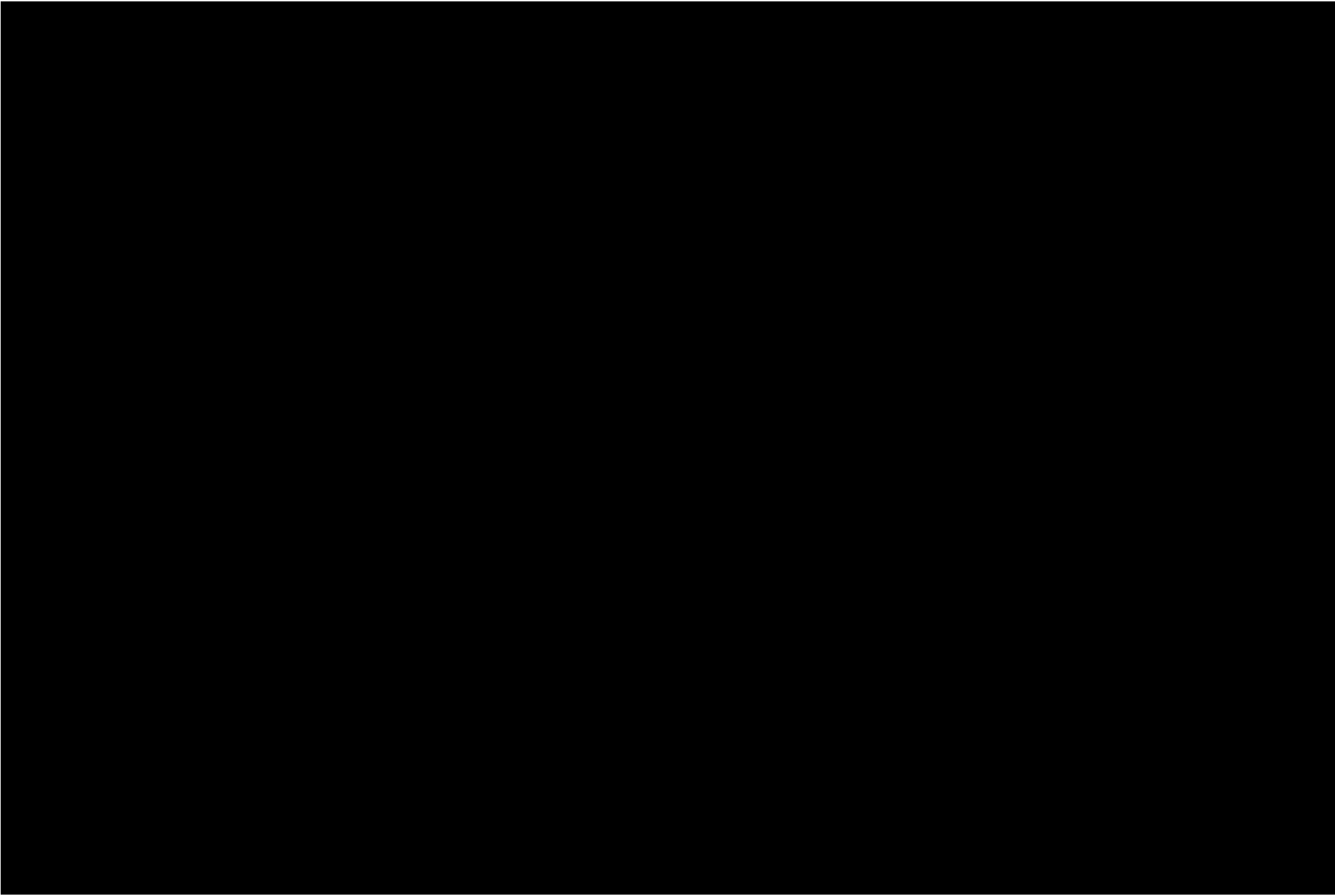
Badanie	GO-AFTER	KAY2008	GO-BEFORE	GO-FORWARD	GO-FORTH
Metoda badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	82 ośrodki (z 10 krajów): Austria, Australia, Finlandia, Niemcy, Holandia, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone. Kanada, Nowa Zelandia	40 ośrodków (brak informacji o lokalizacji)	90 ośrodków: Austria, Belgia, Węgry, Włochy, Polska, Rosja, Hiszpania, Ukraina, Wielka Brytania, Argentyna, Chile, Meksyk, Indie, Malezja, Filipiny, Singapur, Korea, Taiwan, Tajlandia, Australia, Kanada, USA, Nowa Zelandia	60 ośrodków: Argentyna, Australia, Kanada, Chile, Niemcy, Węgry, Meksyk, Nowa Zelandia, Polska, Pd. Korea, Taiwan, USA	89 ośrodków, Japonia
Liczebność populacji (randomizowani/ analiza skuteczności/ analiza bezpieczeństwa)	461/461/459	172/172/171	637/637/634	444/444/444	269/261/261
Czas obserwacji (tyg.)	52 tygodnie	52 tygodnie	52 tygodnie (obserwacja podstawowa, dostępne wyniki dotyczą 24 tyg.)	24 tygodnie	24 tygodni – obserwacja podstawowa (do 3 lat obserwacja w warunkach otwartych)
Populacja	Dorośli pacjenci z aktywnym RZS wg kryteriów ACR, leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α	Dorośli pacjenci z aktywnym RZS wg kryteriów ACR, nieodpowiadający na leczenie MTX	Chorzy z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR w wieku \geq 18 lat, którzy nie przyjmowali wcześniej metotreksatu	Chorzy z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR w wieku \geq 18 lat, leczeni wcześniej metotreksatem	Dorośli pacjenci z RZS wg kryteriów ACR pomimo leczenia metotreksatem
Porównywane interwencje	Golimumab 50 mg (n=153) co 4 tygodnie + LMPCh	Golimumab 50 mg (n=35) co 4 tygodnie	Golimumab 100 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + placebo,	Golimumab 100 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + placebo,	Golimumab 50 mg + metotreksat (n=86)

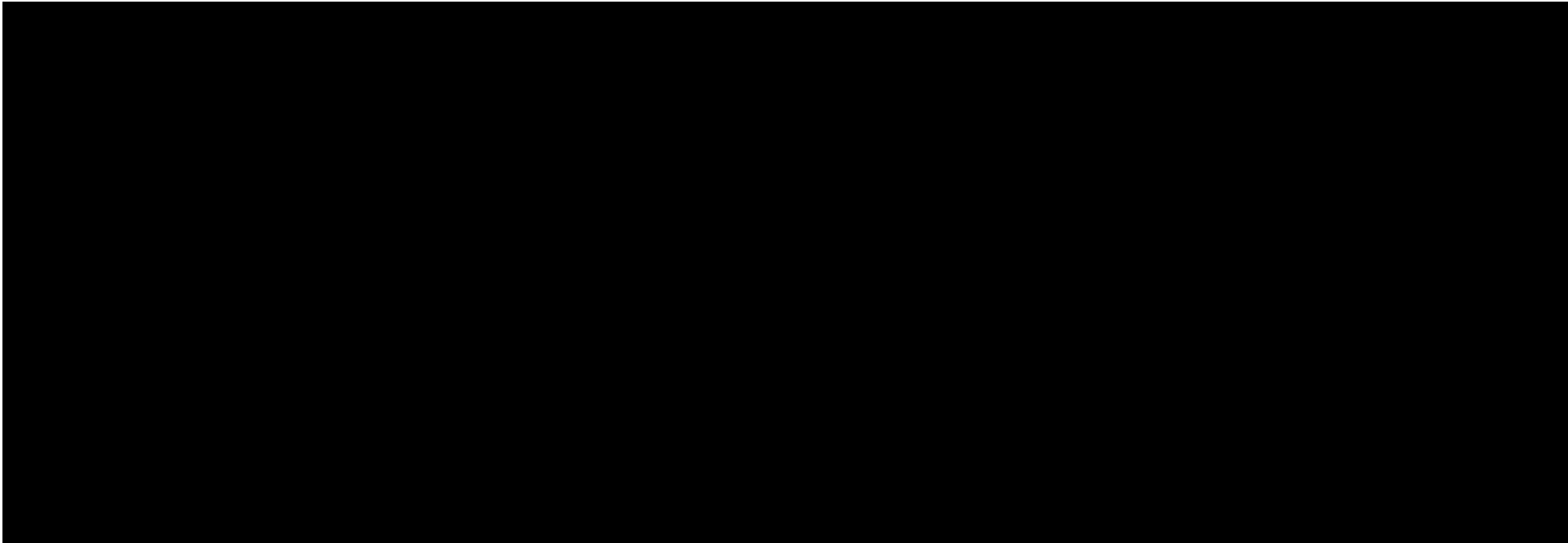
	Golimumab 100 mg (n=153) co 4 tygodnie + LMPCh Placebo (n=155) co 4 tygodnie + LMPCh	Golimumab 50 mg (n=34) co 2 tygodnie Golimumab 100 mg (n=34) co 4 tygodnie Golimumab 100 mg (n=34) co 2 tygodnie Placebo (n=35) We wszystkich grupach podawano metotreksat	n=159 Golimumab 50 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + MTX, n=159 Golimumab 100 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + MTX, n=159 Placebo + MTX, n=160	n=133 Golimumab 50 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + MTX, n=89 Golimumab 100 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + MTX, n=89 Placebo + MTX, n=133	Golimumab 100 mg + metotreksat (n=87) Placebo + metotreksat (n=88)
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor Research and Development i Schering-Plough Research Institute	Opisany, Centocor Research and Development	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor, Inc.	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor, Inc.	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor Research & Development Inc, Janssen Pharmaceuticals KK i Mitsubishi Tanabe Pharmaceutical Corporation
Analiza ITT	Tak Analiza skuteczności – wszyscy pacjenci, randomizowani Analiza bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę leku	Tak Analiza skuteczności: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę leku	Tak Analiza skuteczności – wszyscy pacjenci, randomizowani Analiza bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę leku	Tak Analiza skuteczności – wszyscy pacjenci, randomizowani Analiza bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę leku	Tak: Analiza skuteczności i analiza farmakologiczna: wszyscy randomizowani pacjenci z wyjątkiem pacjentów którzy nie spełnili kryteriów włączenia do badania, nie otrzymali leku i/lub nie mieli oceny skuteczności/ właściwości farmakologicznych po randomizacji Analiza bezpieczeństwa: wszyscy randomizowani pacjenci
Hipoteza	H: superiority Golimumab jest skuteczniejszy w leczeniu RZS u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym inhibitorem TNF-α	H: superiority Golimumab jest skuteczniejszy w leczeniu RZS u pacjentów leczonych wcześniej metotretksatem	H: superiority wyższa skuteczność golimumabu niż placebo (grupa 2 i 3 vs grupa 1)	H: superiority wyższa skuteczność golimumabu niż placebo w odniesieniu do odpowiedzi ACR20 (55%)	bd

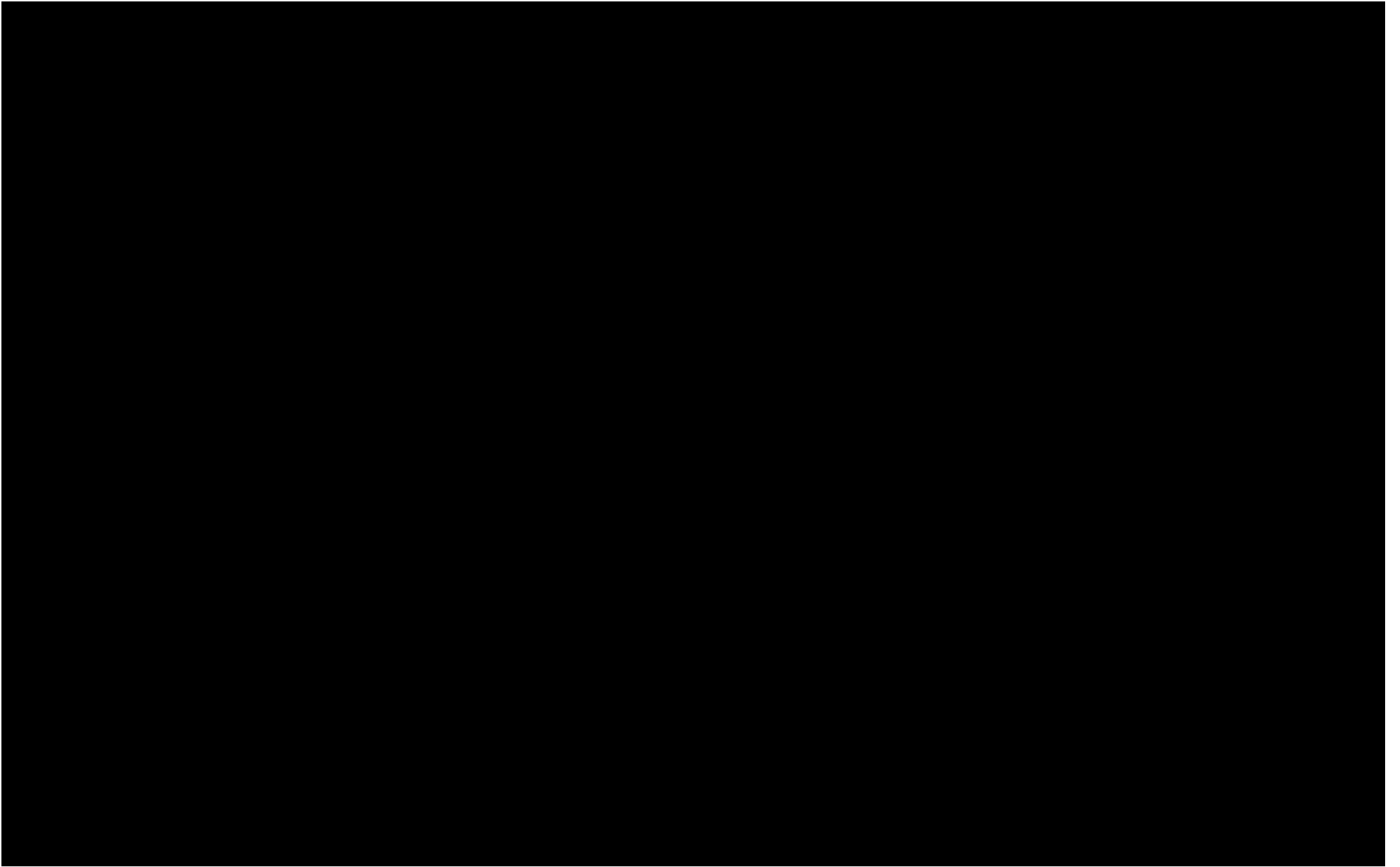
			H: non-inferiority pomiędzy grupą 1 i 2 w odniesieniu do odpowiedzi ACR50	pacjentów grupach: 2, 3 i 4 i 35% - placebo)	
--	--	--	--	---	--



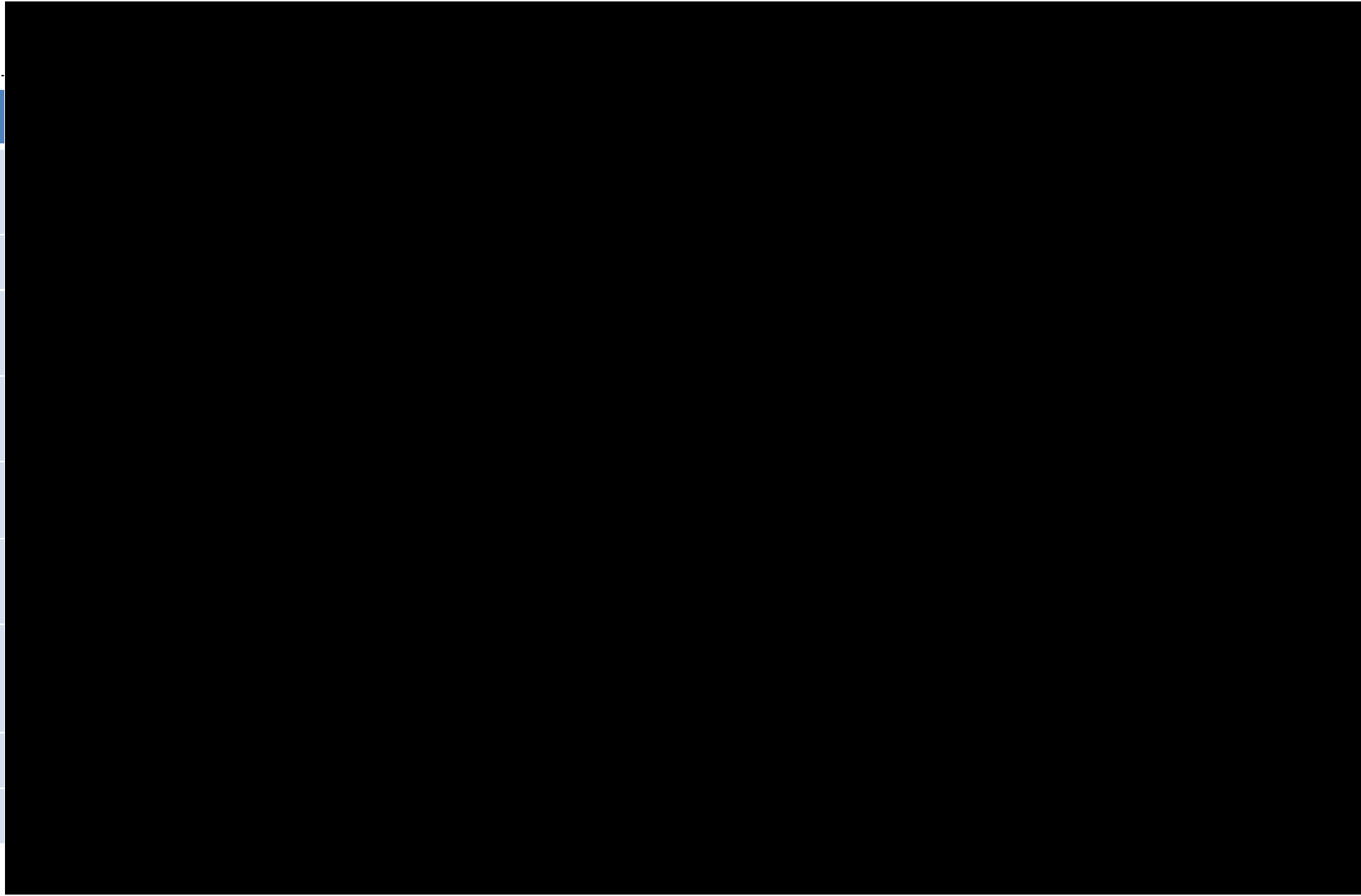


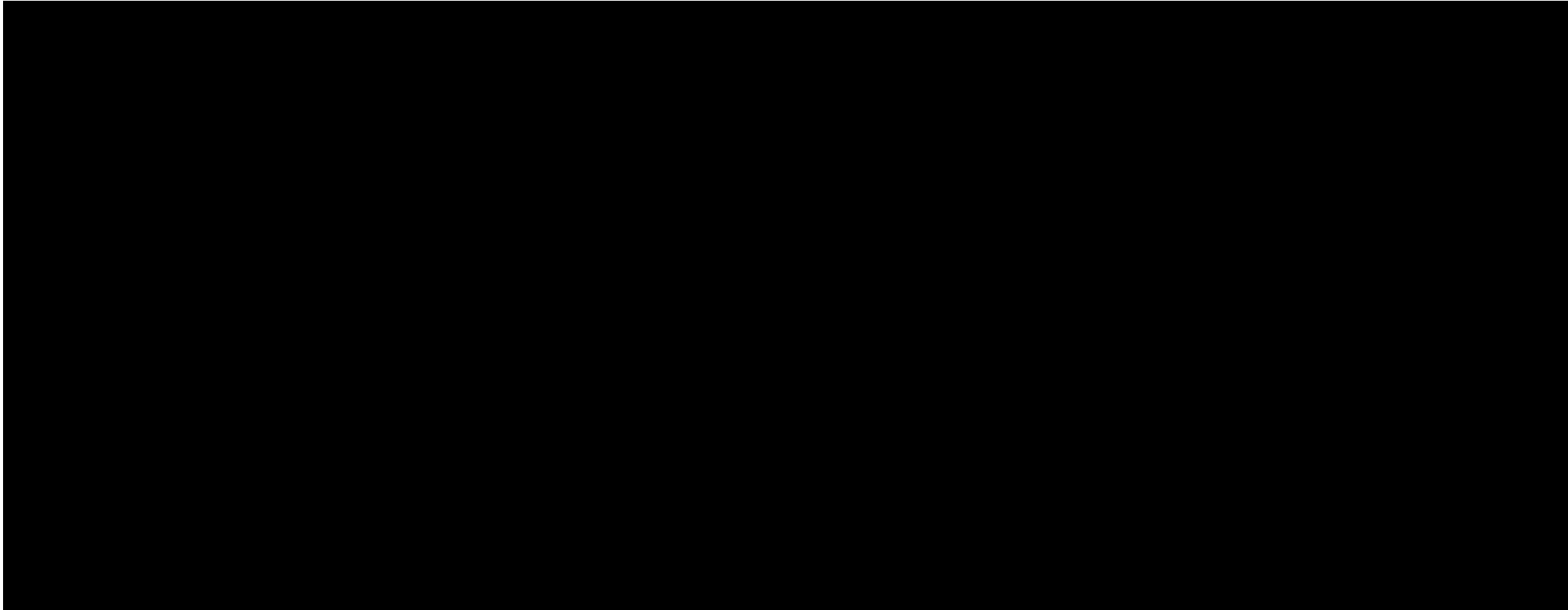






[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



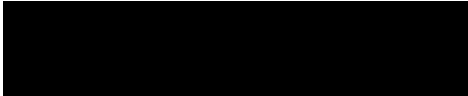


Aneks 8. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności golimumabu w leczeniu RZS (GRADE)

Ocena jakości dowodów: golimumab w dawce 50 mg w leczeniu RZS – chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa; subpopulacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po nieskutecznej terapii LMPCh.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 w 24 tygodniu											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Duży efekt kumulacji wyników	177/118 (66,7%)	66/221 (29,9%)	RR=2,19 (95%CI: 1,74; 2,75); NNT=2,8	wysoka (5)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 50 w 24 tygodniu											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Duży efekt kumulacji wyników	69/175 (39,4%)	31/221 (14,0%)	RR=2,78 (95%CI: 1,91; 4,06) NNT=4,0	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 70 w 24 tygodniu											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Duży efekt kumulacji wyników	41/175 (23,4%)	12/221 (5,4%)	RR=4,25 (95%CI: 2,29; 7,88) NNT=5,7	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek pacjentów z remisją wg EULAR (DAS28-ESR) w 24 tygodniu											

2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Duży efekt kumulacji wyników	48/175 (27,4%)	14/221 (6,3%)	RR=4,20 (95%CI: 2,38; 7,44) NNT=4,9	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 24 tygodniu											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	132/170 (77,6%)	97/217 (44,7%)	RR=1,71 (95%CI: 1,45; 2,03) NNT=2,8	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
Redukcja DAS28 w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	86	88	WMD=-1,45 (95%CI: -1,84; -1,06)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Zmiana wyniku HAQ w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Istotne*	Brak	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	86	88	MD=-0,30 (95%CI: -0,45; -0,15)	wysoka (6)	⊕⊕○○
Działania niepożądane ogółem											
5 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Istotne różnice	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	395/522 (75,7%)	405/570 (71,1%)	RR=1,05 (95%CI: 0,98; 1,13)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Poważne działania niepożądane											
5 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Istotne różnice	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	32/522 (6,1%)	32/570 (5,6%)	RR=1,06 (95%CI: 0,66; 1,69)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania											
5 (RCT)	Brak ograniczeń	Istotna niespójność	Istotne różnice	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	19/522 (3,6%)	23/570 (4,0%)	RR=0,88 (95%CI: 0,48; 1,60)	krytyczna (7)	⊕○○○

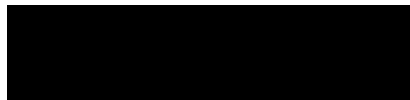


Ciężkie infekcyjne działania niepożądane											
5 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Istotne różnice	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	10/522 (1,9%)	10/570 (1,8%)	RR=1,07 (95%CI: 0,45; 2,51)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
Działania niepożądane w miejscu iniekcji											
5 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Istotne różnice	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	33/522 (6,3%)	23/570 (4,0%)	RR=1,49 (95%CI: 0,89; 2,49)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Zaostrzenie objawów RZS											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Istotne różnice	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	15/189 (7,9%)	23/189 (12,2%)	RR=0,64 (95%CI: 0,35; 1,19)	krytyczna (8)	⊕⊕○○

* sposób prezentacji wyników w badaniu GO-FORWARD nie pozwala na analizę statystyczną danych.

Ocena jakości dowodów: golimumab w dawce 50 mg w leczeniu RZS – chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa; subpopulacja pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi z wczesnym agresywnym RZS bez wcześniejszej terapii LMPCh.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	98/159 (61,6%)	79/160 (49,4%)	RR=1,25 (95%CI: 1,02; 1,52); NNT=8,1	wysoka (5)	⊕⊕⊕○
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 50 w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	64/159 (40,3%)	47/160 (29,4%)	RR=1,37 (95%CI: 1,01; 1,86) NNT=9,2	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 70 w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	38/159 (23,9%)	25/160 (15,63%)	RR=1,53 (95%CI: 0,97; 2,41)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Odsetek pacjentów z remisją wg EULAR (DAS28-ESR) w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	40/159 (25,2%)	18/160 (11,3%)	RR=2,24 (95%CI: 1,34; 3,73)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 24 tygodniu											



1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	116/159 (73,0%)	98/160 (61,3%)	RR=1,19 (95%CI: 1,02; 1,39)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
Zmiana wyniku HAQ w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	mediana: -43,65, n=160	mediana: -36,95, n=159	-	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
Ocena bólu w ocenie pacjenta (VAS)											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	mediana: -52,15, n=159	mediana: -44,35, n=160	-	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕○
Ocena aktywności choroby wg pacjenta (VAS)											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	mediana: -49,55, n=159	mediana: -36,70, n=160	-	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕○
Ocena aktywności choroby wg lekarza											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	mediana: -66,70, n=159	mediana: -63,00, n=160	-	wysoka (5)	⊕⊕⊕⊕○

* sposób prezentacji wyników w badaniu GO-BEFORE nie pozwala na metaanalizę danych.

Ocena jakości dowodów: golimumab w dawce 50 mg w leczeniu RZS – chorzy leczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Duży efekt kumulacji wyników	52/153 (34,0%)	26/155 (16,8%)	RR=2,01 (95%CI: 1,34; 3,07); NNT=5,9	wysoka (5)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 50 w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Duży efekt kumulacji wyników	28/153 (18,3%)	8/155 (5,2%)	RR=3,55 (95%CI: 1,67; 7,53); NNT=7,6	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 70 w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Duży efekt kumulacji wyników	18/153 (11,8%)	5/155 (3,2%)	RR=3,65 (95%CI: 1,39; 9,58); NNT=11,7	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek pacjentów z remisją wg EULAR (DAS28-ESR) w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Bardzo duży efekt kumulacji wyników	16/153 (10,5%)	4/155 (2,6%)	RR=4,05 (95%CI: 1,39; 11,85); NNT=12,7	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 24 tygodniu											



1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Duży efekt kumulacji wyników	71/153 (46,4%)	38/155 (24,5%)	RR=1,81 (95%CI: 1,33; 2,45); NNT=5,0	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕
Redukcja DAS28 w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	mediana: -18,6, n=153	mediana: -1,6, n=155	-	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
Zmiana wyniku HAQ w 24 tygodniu											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	mediana: -13,3, n=153	mediana: 0,0, n=155	-	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
Ocena bólu przez pacjenta (VAS)											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	mediana: -27,1, n=153	mediana: -6,1, n=155	-	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕○
Ocena aktywności choroby wg pacjenta (VAS)											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	mediana: -24,3, n=153	mediana: -4,5, n=155	-	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕○
Ocena aktywności choroby przez lekarza											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	mediana: -40,8, n=153	mediana: -13,0, n=155	-	wysoka (5)	⊕⊕⊕⊕○

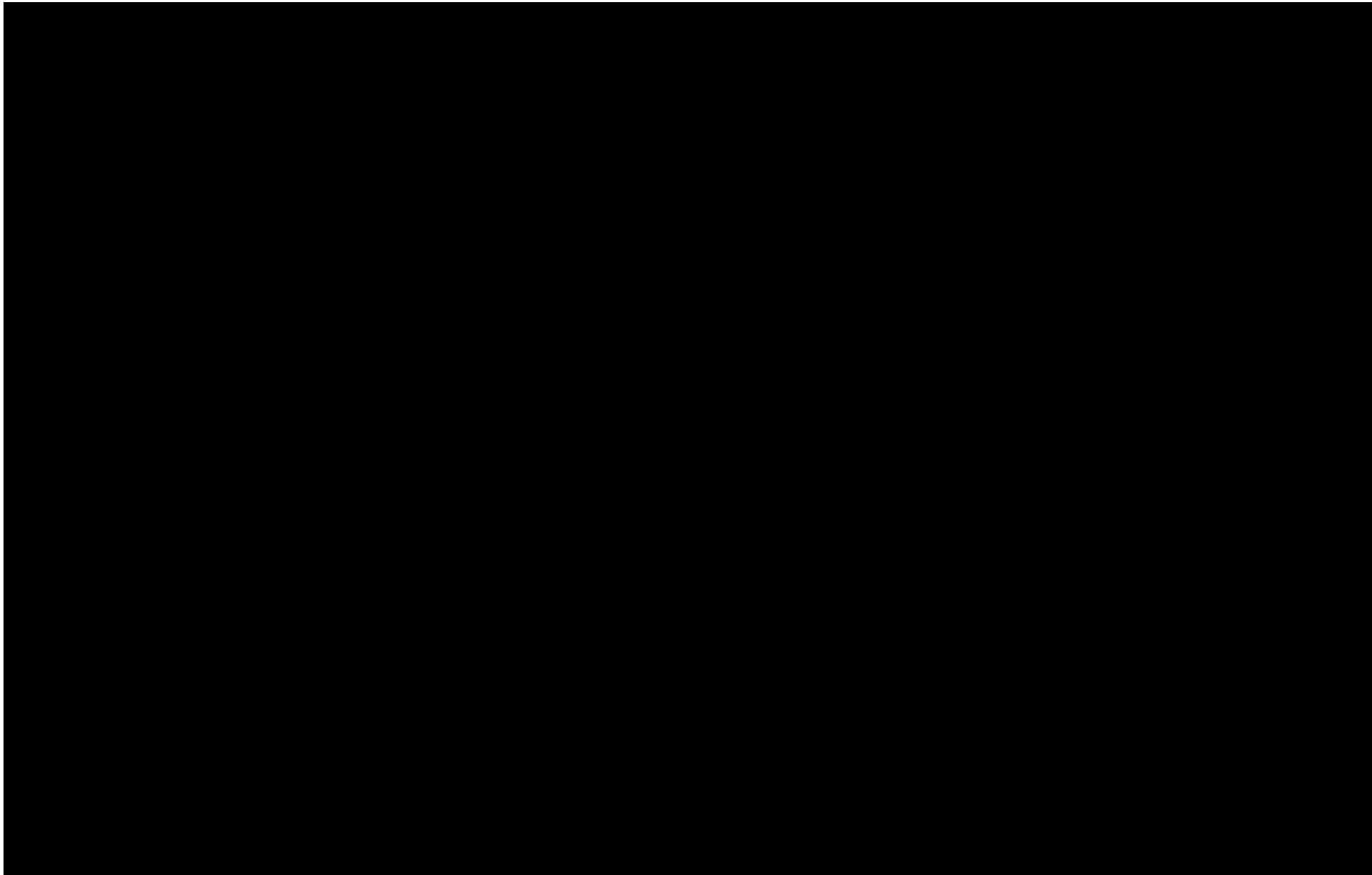
* sposób prezentacji wyników w badaniu GO-AFTER nie pozwala na metaanalizę danych.

Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

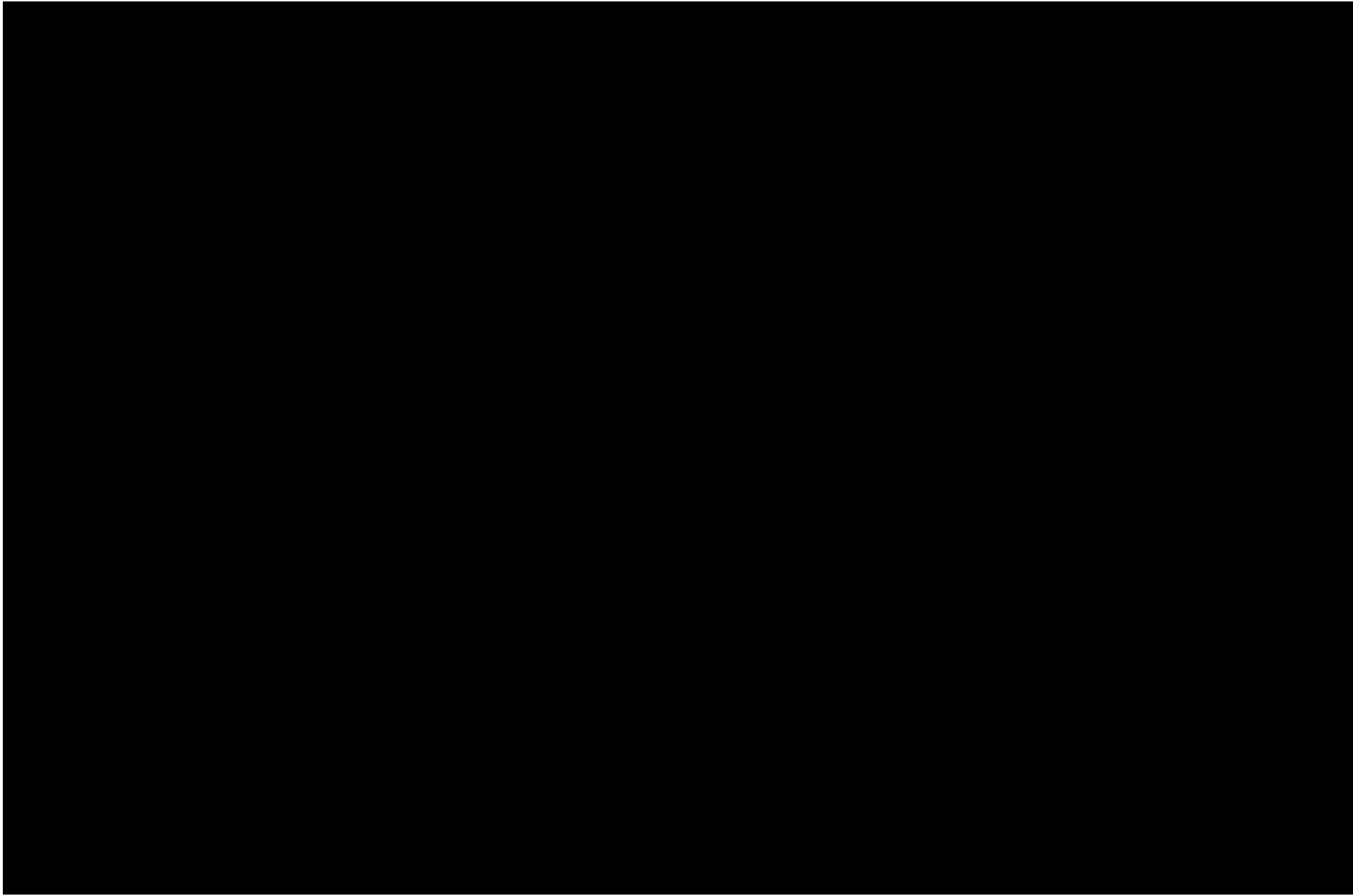
Tytuł badania	Identyfikator badania	Cel badania	Data rozpoczęcia - data zakończenia badania	Status	Interwencja	Komparator
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Golimumab in the Treatment of Chinese Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu wśród chińskich pacjentów z RZS	NCT01248780	Sierpień 2010 - czerwiec 2012	Badanie trwa.	Golimumab	Placebo
A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Methotrexate-naive Subjects With Active Rheumatoid Arthritis	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem wśród pacjentów z RZS nieleczonych wcześniej metotreksatem	NCT00264537	Listopad 2005 - czerwiec 2012	Badanie GO-BEFORE włączone do przeglądu	Golimumab	Placebo
A Study of Golimumab (CNTO148) Monotherapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu wśród pacjentów z aktywną postacią RZS pomimo leczenia LMPCh	NCT00771251	Maj 2008 - październik 2011	Badanie trwa	Golimumab	Placebo
A Study of Golimumab (CNTO 148) Administered in Combination With Methotrexate (MTX) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu wśród pacjentów z aktywną postacią RZS pomimo leczenia metotreksatem	NCT00727987	Maj 2008 - marzec 2012	Badanie trwa. Badanie Go-FORTH włączone do przeglądu	Golimumab	Placebo
A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF α	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w monoterapii lub w skojarzeniu	NCT00361335	Sierpień 2006 - wrzesień 2009	Badanie zakończone. Badanie Kremer	Golimumab	Placebo

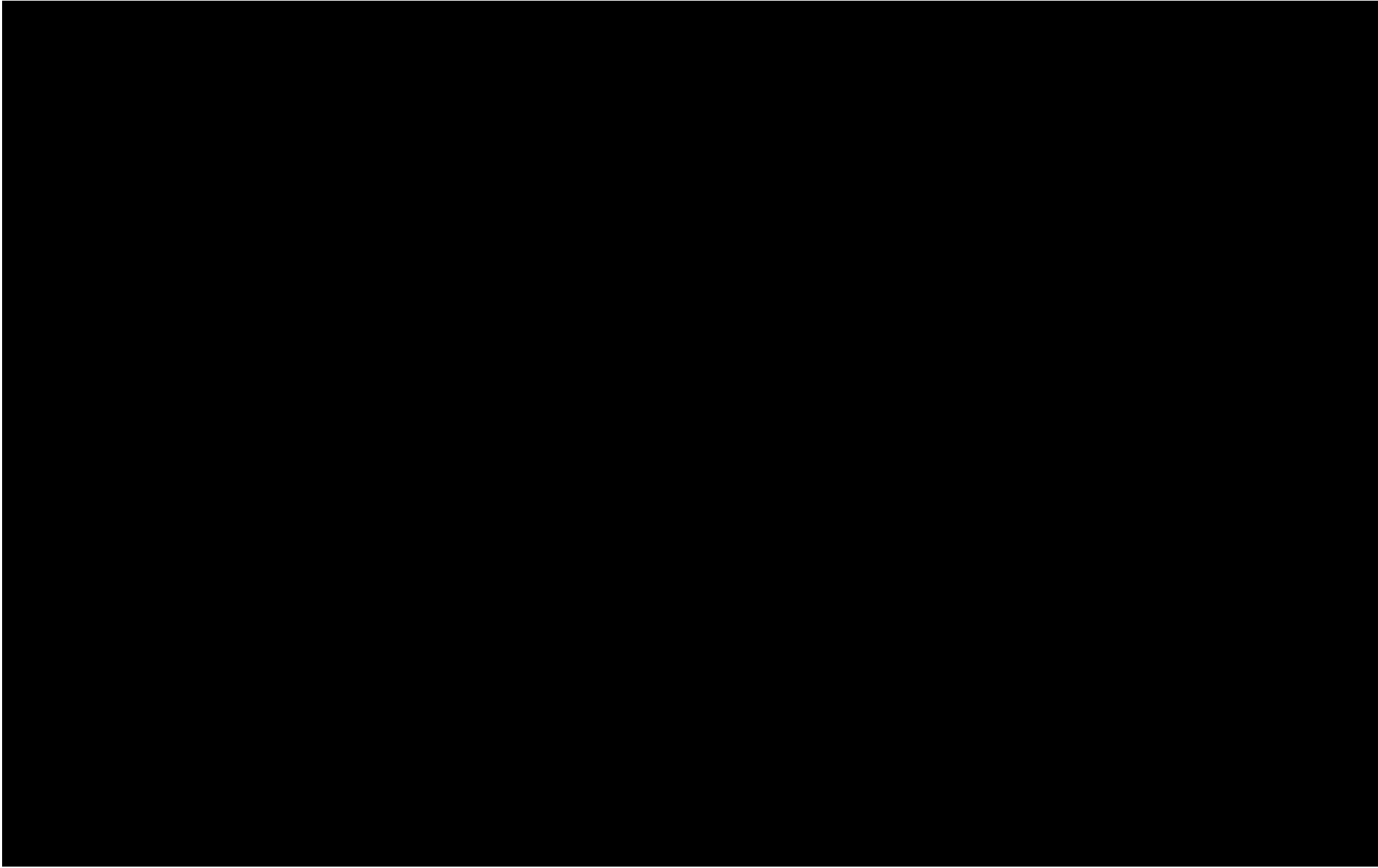
Monoclonal Antibody, Administered Intravenously, in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy	z metotreksatem wśród pacjentów z RZS nieodpowiadający na leczenie metotreksatem			2010 niewłączone do przeglądu		
A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem wśród pacjentów z RZS leczonych wcześniej metotreksatem	NCT00264550	Listopad 2005 – maj 2012	Badanie zakończone. Badanie GO-FORWARD włączone do przeglądu	Golimumab	Placebo
A Golimumab Phase 3b, Multicenter, Switch Assessment of Sequential Subcutaneous and Intravenous Efficacy in Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Inadequate Disease Control Despite Treatment With Etanercept (ENBREL) or Adalimumab (HUMIRA)	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii golimumabem wśród pacjentów z aktywną postacią RZS pomimo leczenia etanerceptem w skojarzeniu z metotreksatem lub adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem	NCT01004432	Listopad 2009 – Luty 2013	Badanie trwa	Golimumab	Placebo
A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis and Previously Treated With Biologic Anti- TNF α Agent(s)	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii golimumabem wśród pacjentów z aktywną postacią RZS leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa	NCT00299546	Marzec 2012 – maj 2012	Badanie trwa. Badanie GO-AFTER włączone do przeglądu	Golimumab	Placebo
A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo- and Active Calibrator-controlled Study Assessing the Clinical Benefit of SAR153191 Subcutaneous (SC) on Top of Methotrexate (MTX) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have Failed Previous	Ocena skuteczności SAR153191 (REGN88) w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z RZS u których zawiodło leczenie co najmniej dwoma inhibitorami TNF-alfa.	NCT01217814	Listopad 2010 – wrzesień 2011	Badanie przerwane ze względu na opóźnienia. Brak wyników	SAR153191	Golimumab Placebo

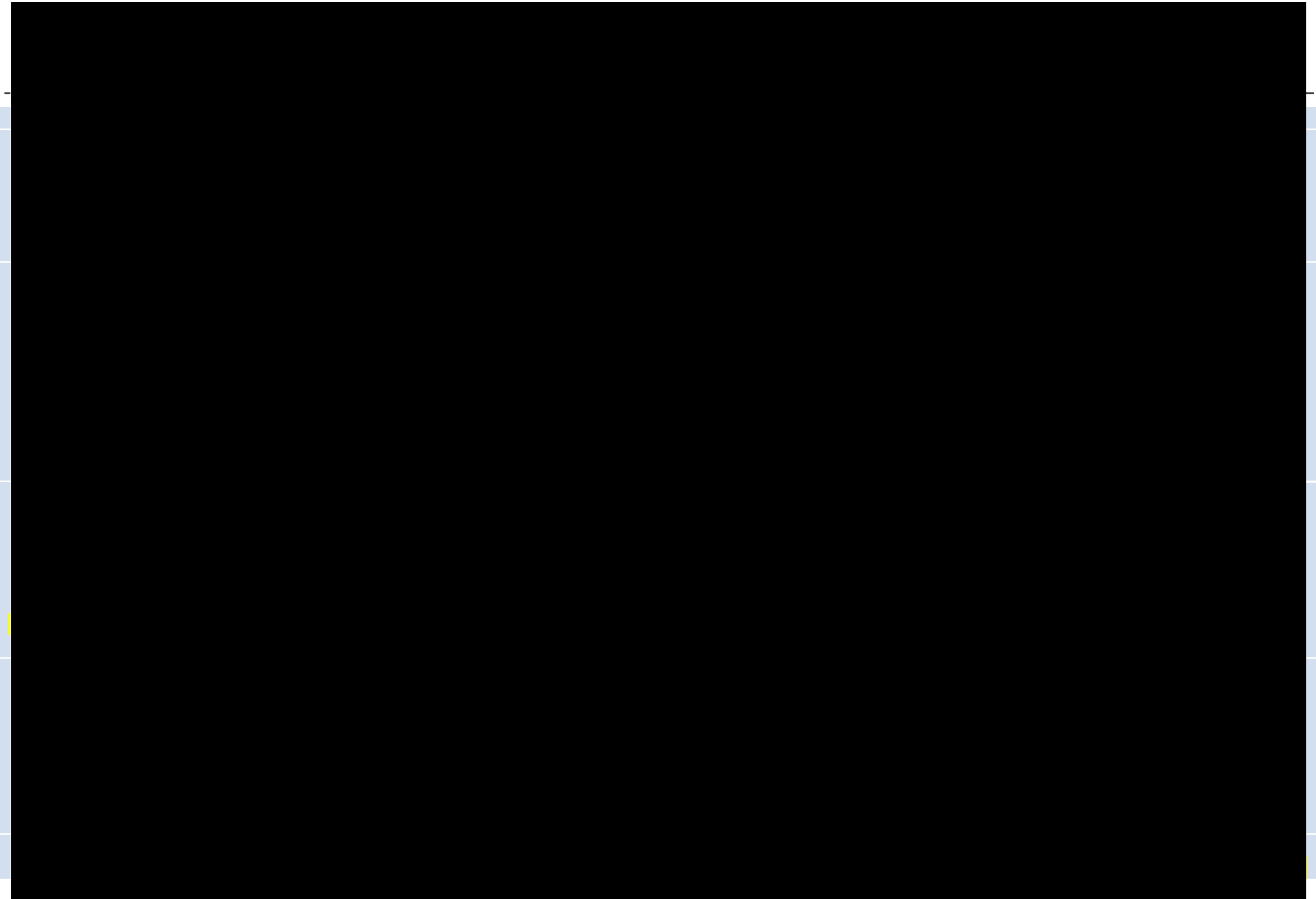
TNF- α Antagonists						
A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, an Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Administered Intravenously, in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu podawanego dożylnie w skojarzeniu z metotreksatem wśród pacjentów z aktywną postacią RZS pomimo leczenia metotreksatem, NLPZ i kortykosteroidami	NCT00973479	Sierpień 2009 – styczeń 2013	Badanie trwa	Golimumab	Placebo
A Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Trial of CNTO 148 Subcutaneous Injection Compared With Placebo in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Despite Treatment With Methotrexate.	Ocena skuteczności golimumabu u pacjentów z aktywnym RZS nieodpowiadających na leczenie MTX	NCT00207714	Listopad 2003 – luty 2006	Badanie zakończone. Badanie Kay 2008 włączone do przeglądu	Golimumab	Placebo
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 10. Skala 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 wykluczeni 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.*

Aneks 11. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

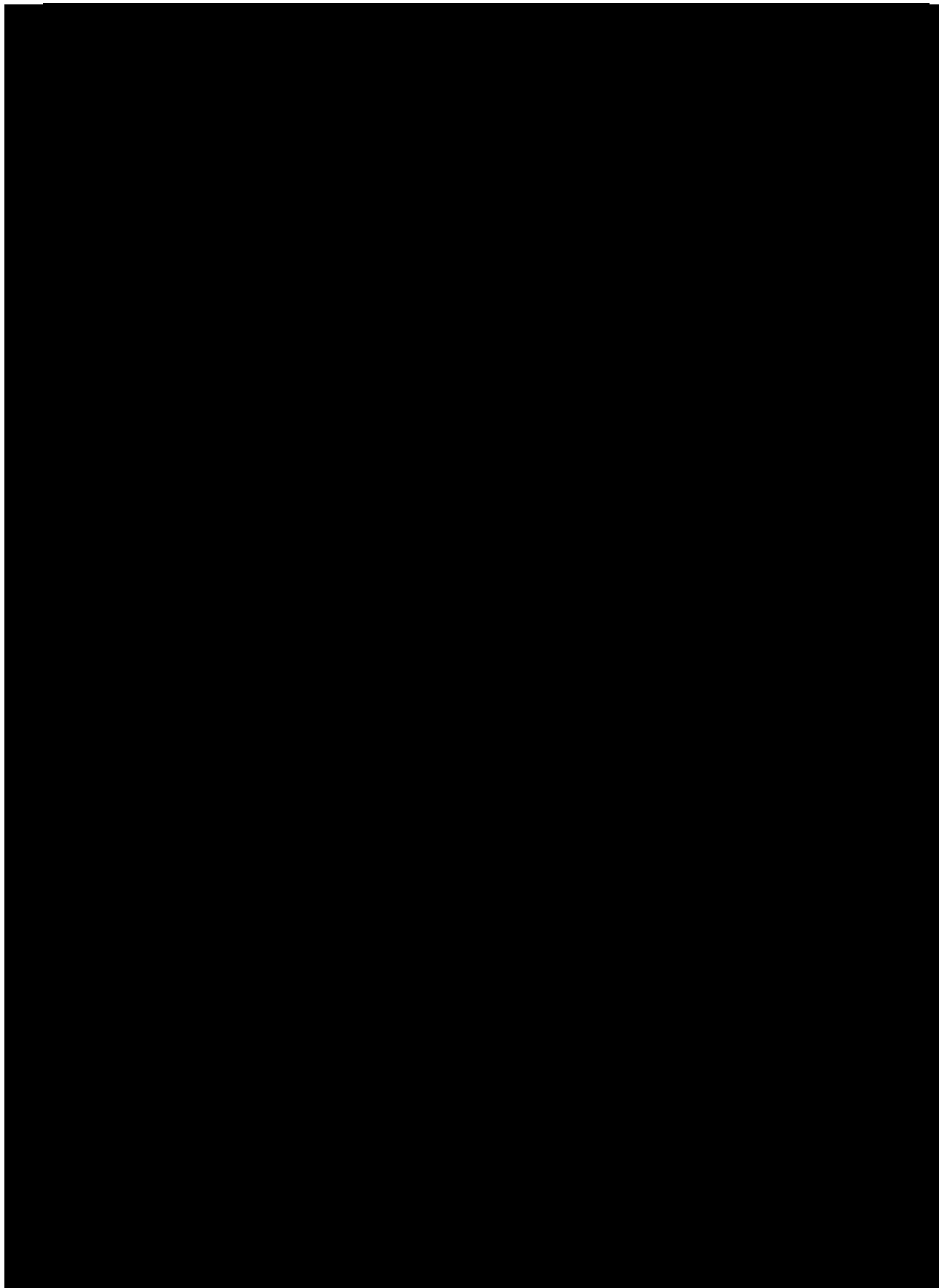
Nie odnaleziono informacji na temat ewentualnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem golimumabu na stronach URPL.

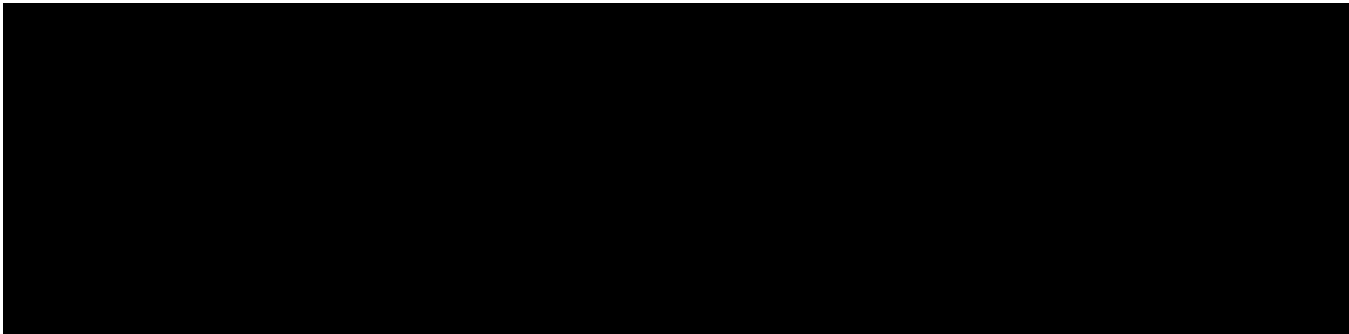
European Medicines Agency (EMA)

Na stronie europejskiej agencji do spraw leków (European Medicines Agency, EMA) znajdują się następujące doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi. W badaniach najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania leku Simponi (zgłaszanymi u więcej niż 1 na 10 pacjentów) były zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występowały zakażenia bakteryjne (na przykład zapalenie tkanki łącznej), zakażenia wirusowe (na przykład grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, niedokrwistość, reakcje alergiczne, obecność autoprzeciwciał, depresja, bezsenność, zawroty głowy, parastezja, bóle głowy, nadciśnienie, zaparcia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, Łysienie, zapalenie skóry, świąd, wysypka, gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), utrudnione gojenie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej

Food and Drug Administration (FDA)

Amerykańska agencja Food and Drug Administration w maju 2009 roku donosiła, że istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych infekcji grzybiczych u pacjentów leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF, do których należy produkt Simponi. Ponadto, we wrześniu 2009 roku FDA ogłosiła, iż u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF, do których należy produkt Humira, odnotowano nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach śmiertelne. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i niezziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30 miesięcy terapii (zakres: 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty.





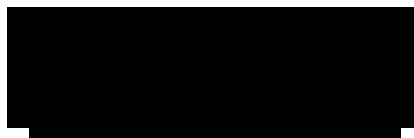
Aneks 13. Kryteria oceny wg GRADE

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 badań	0	-1	-2
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 zakłócenia 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

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne RZS według ACR (1987).	25
Tabela 2. Poziomy rekomendacji.....	29
Tabela 3. Poziomy rekomendacji:	31
Tabela 4. Kryteria odpowiedzi EULAR.....	87
Tabela 5. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:.....	89
Tabela 6. Golimumab 50 mg co 4 tygodnie + metotreksat vs placebo + metotreksat.....	129
Tabela 7. Golimumab 50 mg co 2 tygodnie + metotreksat vs placebo + metotreksat.....	130
Tabela 8. Golimumab 50 mg co 4 tygodnie + metotreksat vs placebo + metotreksat.....	131
Tabela 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	132
Tabela 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.	133
Tabela 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.	134
Tabela 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu.	134
Tabela 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24.-26. tygodniu.	135
Tabela 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – wczesne RZS.	136
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
Tabela 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.	141
Tabela 20. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo – metaanaliza.....	141
Tabela 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.	142
Tabela 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu.	143
Tabela 23. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24.-26. tygodniu.	144
Tabela 24. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – wczesne RZS.	145
.....	
.....	
.....	
.....	



Tabela 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 150

Tabela 30. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 150

Tabela 31. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 151

Tabela 32. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu. 152

Tabela 33. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24.-26. tygodniu. 153

Tabela 34. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – wczesne RZS. 153



Tabela 39. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR w 14.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 158

Tabela 40. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-CRP) w 16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 159

Tabela 41. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-ESR) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 160

Tabela 42. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-ESR) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 160

Tabela 43. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-CRP) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 161

Tabela 44. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-ESR) w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo. 161

Tabela 45. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-ESR) w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo. 161



Tabela 49. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 164

Tabela 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 165

Tabela 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 165

Tabela 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 166

Tabela 53. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 166

Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR (DAS28-CRP) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 166

Tabela 55. Odsetek pacjentów uzyskujących dobrą odpowiedź wg EULAR w 26. tygodniu badania..... 167

Tabela 56. Odsetek pacjentów uzyskujących co najmniej umiarkowaną odpowiedź wg EULAR w 26. tygodniu badania..... 167

Tabela 57. Odsetek pacjentów z odpowiedzią DAS28 w 12. tygodniu badania GUEPARD..... 168



Tabela 61. Średnia zmiana DAS28 ESR w 14.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 170

Tabela 62. Średnia zmiana DAS28 ESR w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 171

Tabela 63. Średnia zmiana DAS28 CRP w 16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 171

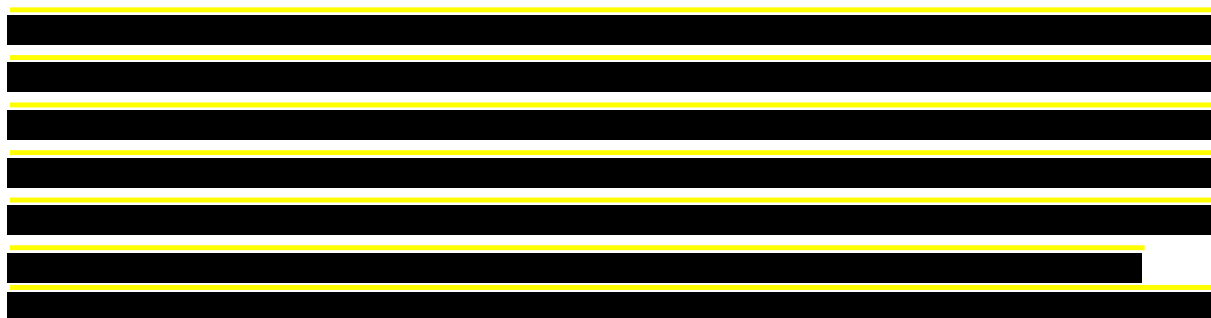


Tabela 69. Mediana % zmiany CRP w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 174

Tabela 70. Zmiana wyniku HAQ-DI w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 175

Tabela 71. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 175

Tabela 72. Mediana % zmiany HAQ-DI w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 176



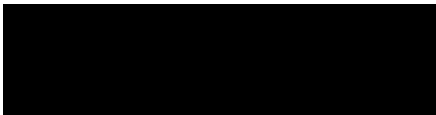


Tabela 79. Mediana % zmiany wyniku SJC (0-66) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	180
Tabela 80. Mediana % zmiany wyniku TJC (0-68) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	180
Tabela 81. Mediana % zmiany bólu w ocenie pacjenta (VAS) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	181
Tabela 82. Mediana % zmiany aktywności choroby w ocenie pacjenta (VAS) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	181
Tabela 83. Mediana % zmiany aktywności choroby w ocenie lekarza (VAS) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	182
Tabela 84. Zmiana na skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	182
Tabela 85. Zmiana na zmodyfikowanej skali Sharpa w 52. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	183



Tabela 89. Zmiana zwięzienia szpar stawowych w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	185
Tabela 90. Zmiana zwięzienia szpar stawowych w 52. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	185
Tabela 91. Nadżerki w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	185
Tabela 92. Nadżerki w 52. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	186
Tabela 93. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tygodniu w grupie golimumabu 50 mg.....	186
Tabela 94. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu w grupie golimumabu 50 mg.....	186



Tabela 99. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14. tygodniu w grupie golimumabu 50 mg.....	189
--	-----

Tabela 100. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu w grupie golimumabu 50 mg..... 189

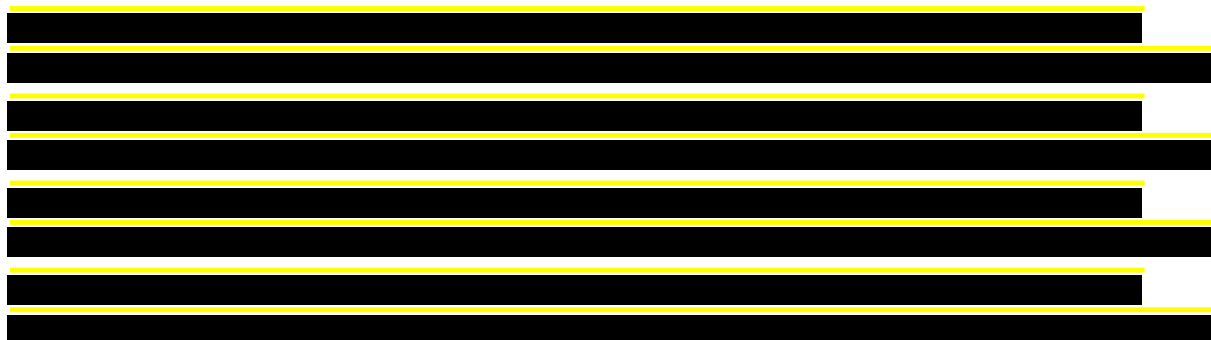


Tabela 105. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14. tygodniu w grupie golimumabu 50 mg..... 193

Tabela 106. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu w grupie golimumabu 50 mg..... 193



Tabela 111. Odsetek pacjentów uzyskujących remisję wg EULAR w 14. tygodniu - golimumab 50 mg vs placebo..... 196

Tabela 112. Odsetek pacjentów uzyskujących remisję wg EULAR w 24. tygodniu -



Tabela 116. Odsetek pacjentów z umiarkowaną i dobrą odpowiedzią EULAR w 14. tygodniu - golimumab 50 mg vs placebo..... 198

Tabela 117. Odsetek pacjentów z umiarkowaną i dobrą odpowiedzią EULAR w 24. tygodniu - golimumab 50 mg vs placebo..... 198



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 124. Mediana % zmiany DAS28 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 201

Tabela 125. Mediana % zmiany DAS28 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 201

Tabela 126. Mediana % zmiany CRP w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 202

Tabela 127. Mediana % zmiany CRP w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 202

Tabela 128. Mediana % zmiany HAQ-DI w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 203

Tabela 129. Mediana % zmiany HAQ-DI w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 203

Tabela 130. Mediana % zmiany wyniku SJC (0-66) w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 203

Tabela 131. Mediana % zmiany wyniku SJC (0-66) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 204

Tabela 132. Mediana % zmiany wyniku TJC (0-68) w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 204

Tabela 133. Mediana % zmiany wyniku TJC (0-68) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 204

Tabela 134. Mediana % zmiany bólu w ocenie pacjenta (VAS) w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 205

Tabela 135. Mediana % zmiany bólu w ocenie pacjenta (VAS) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 205

Tabela 136. Mediana % zmiany aktywności choroby w ocenie pacjenta (VAS) w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 206

Tabela 137. Mediana % zmiany aktywności choroby w ocenie pacjenta (VAS) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 206

Tabela 138. Mediana % zmiany aktywności choroby w ocenie lekarza (VAS) w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 206

Tabela 139. Mediana % zmiany aktywności choroby w ocenie lekarza (VAS) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. 207

Tabela 140. Działania niepożądane – wszystkie – golimumab 50 mg vs placebo. 207

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

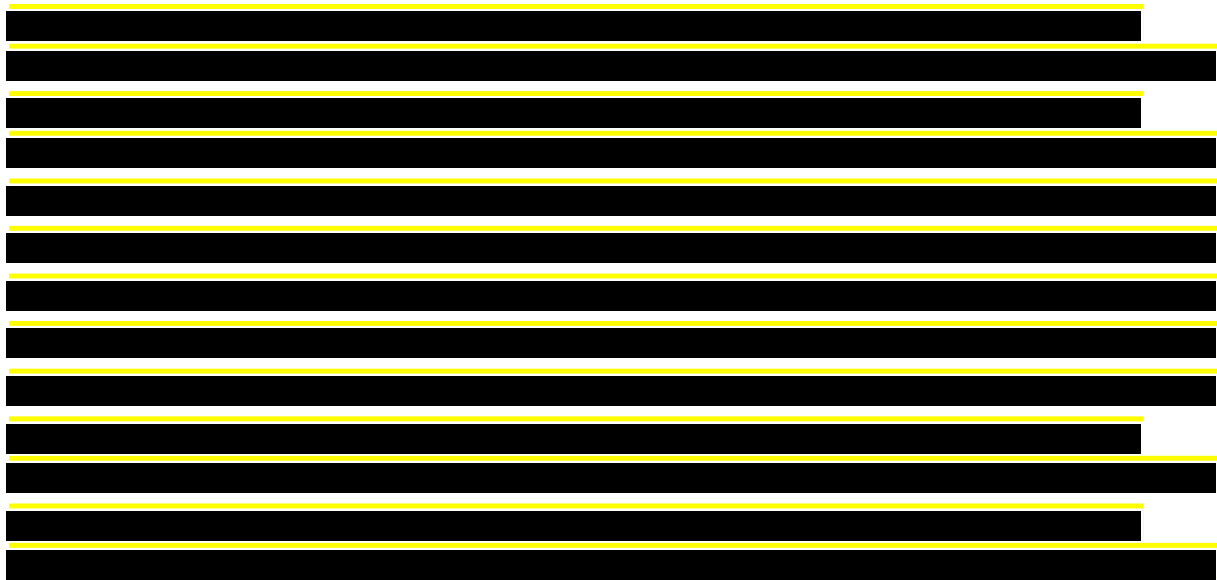
A table with 15 rows of redacted content, each row consisting of a black bar of varying length.

Tabela 154. Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania – golimumab 50 mg vs placebo. 215

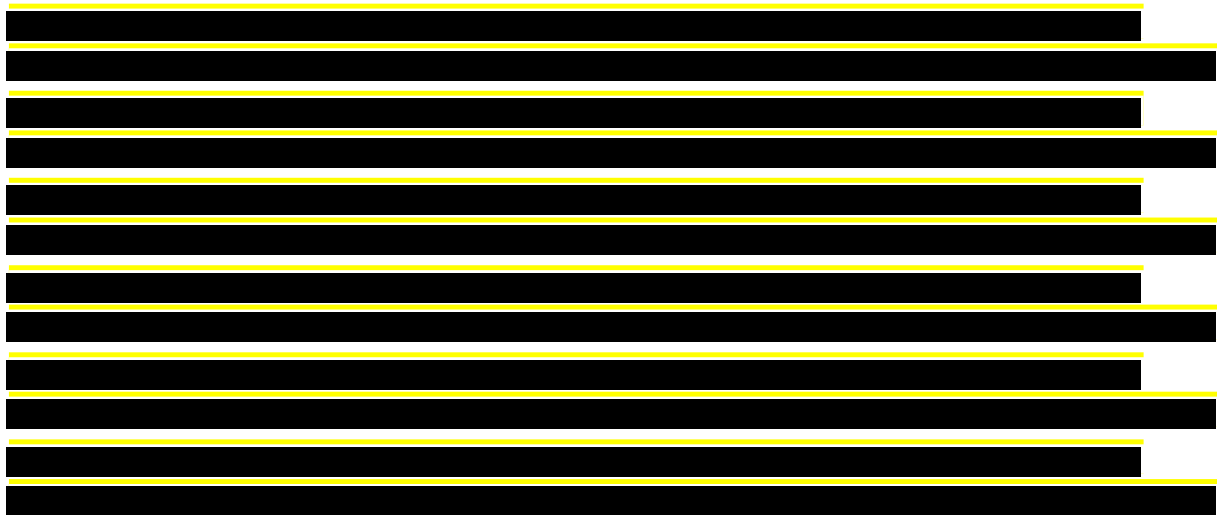
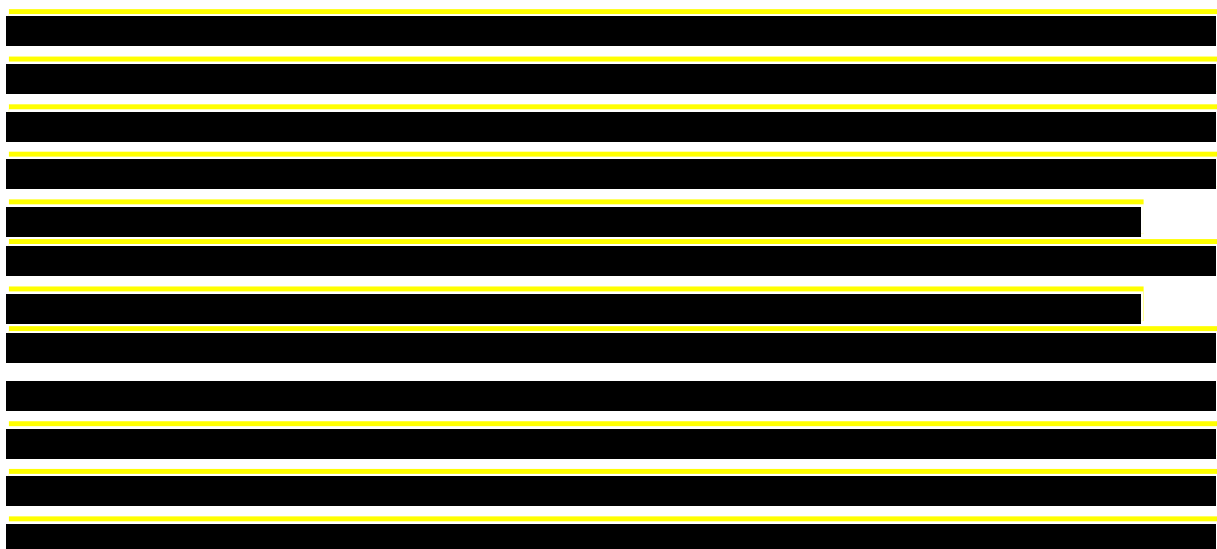
A table with 15 rows of redacted content, each row consisting of a black bar of varying length.

Tabela 161. Działania niepożądane – infekcyjne – golimumab 50 mg vs placebo..... 221

A table with 15 rows of redacted content, each row consisting of a black bar of varying length.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 175. Działania niepożądane – w miejscu iniekcji – golimumab 50 mg vs placebo. 228

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 179. Działania niepożądane – nowotwory – golimumab 50 mg vs placebo. 231

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 182. Działania niepożądane – rumień w miejscu iniekcji – golimumab 50 mg vs placebo. 233

Tabela 183. Działania niepożądane – infekcje dróg oddechowych – golimumab 50 mg vs placebo. 234

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 189. Działania niepożądane – ból głowy – golimumab 50 mg vs placebo. 241

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 195. Działania niepożądane – nadciśnienie tętnicze – golimumab 50 mg vs placebo. 244

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]



Tabela 229. Strategia przeszukiwania Cochrane Library.....	272
Tabela 230. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier).....	273
Tabela 231. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed).	274

Spis rycin

Rycina 1. Selekcja prac do opracowania.....	96
Rycina 2. Golimumab 50 mg vs placebo – odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14.-16. tygodniu – metaanaliza.....	133
Rycina 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo – metaanaliza.....	133
Rycina 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – metaanaliza.....	135

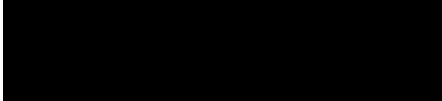


Rycina 9. Golimumab 50 mg vs placebo – odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14.-16. tygodniu – metaanaliza.....	141
Rycina 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	142
Rycina 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu.....	143

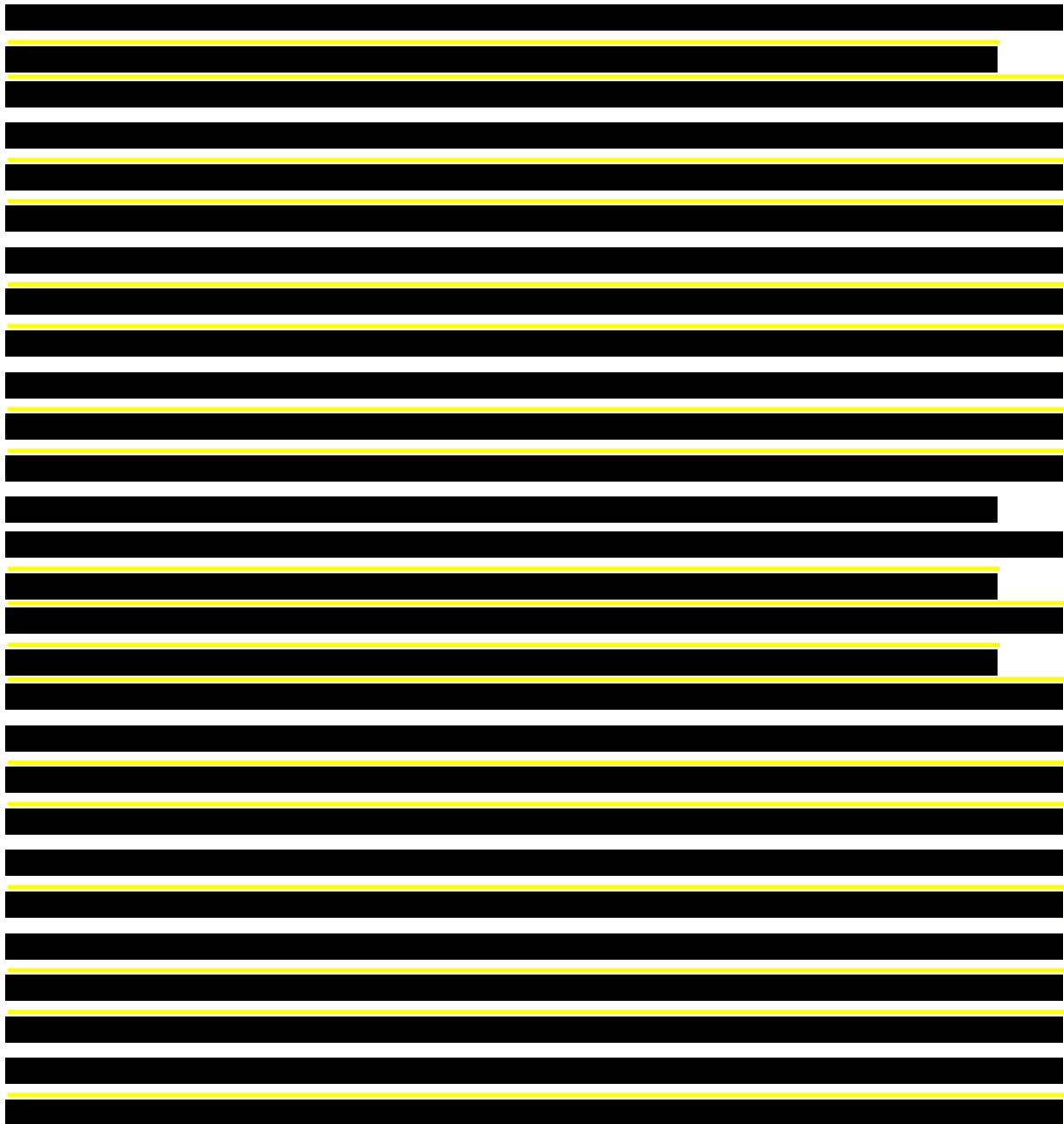


Rycina 16. Golimumab 50 mg vs placebo – odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14.-16. tygodniu – metaanaliza.....	150
Rycina 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	151
Rycina 18. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – metaanaliza.....	152





Rycina 23. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR w 14.-16. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	159
Rycina 24. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-ESR) w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	160
Rycina 25. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	164
Rycina 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 24. tygodniu – golimumab 50 mg	



Rycina 50. Działania niepożądane – rumień w miejscu iniekcji – golimumab 50 mg vs placebo.....	233
Rycina 51. Działania niepożądane – infekcje dróg oddechowych – golimumab 50 mg vs placebo.....	234

[Redacted content]

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 <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>

⁸ Raczkiewicz-Papierska A, Bachta A, Zagrodzka M. Patologia kręgosłupa szyjnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Ru 2005, 43; 5: 286-292.

⁹ Nowak M, Marek B, Głogowska-Szeląg J i wsp. Powikłania oczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Ru 2005; 43, 4: 216–221.

¹⁰ Olas J, Gajos G, Bucka J i wsp. Przyczyny śmiertelności sercowo-naczyniowej w grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 1: 26–30.

¹¹ Leszczyński P, Hrycaj P, Mackiewicz S. Osteoporoza u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – realny problem czy fikcja? Ocena występowania złamań trzonów kręgowych u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku do 50 lat. Reumatologia 2007; 45, 6: 362–368.

¹³ Arnett FC, Edworthy SM, Bloch D, et al. The American Rheumatism Association 1987 re-revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31:315-24.

¹⁴ Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and

biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):964-75.

¹⁵ Rheumatoid arthritis: treatment of established RA. HAS Guidelines Department and Health Economics Assessment and Public Health Department. September 2007. Haute Autorité de Santé

¹⁶ Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, luty 2011.

¹⁷ <http://www.emea.europa.eu/>

¹⁸ Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301:418-26.

¹⁹ Mpfu S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF-alpha therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:271-3.

²⁰ 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'Dell J, 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.

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

²³ NICE technology appraisal guidance 225, 2011. Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs; <http://www.nice.org.uk/guidance/TA225>.

²⁴ Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for AS: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.

²⁵ Horsham, PA Simponi@.: Centocor Ortho Biotech Inc; April 2009. <http://www.formularymonographs.com/FMSRTF/fandc-fms2389.rtf>

█ [REDACTED]

²⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.

²⁸ Boers M, Tugwell P, Felson DT, van Riel PL, Kirwan JR, Edmonds JP, Smolen JS, Khaltaev 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.

²⁹ 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.

³⁰ 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.

³¹ 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.

³² 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.

³³ Pincus T, Stein CM. ACR 20: clinical or statistical significance? *Arthritis Rheum.* 1999 Aug;42(8):1572-6.

³⁴ van Riel PL, van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000 Nov;59 Suppl 1:i28-31.

³⁵ 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.

³⁶ 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

³⁷ 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.

³⁸ 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.

³⁹ 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

40

