



IGNORANTIA NOCET

Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych
na reumatoidalne zapalenie stawów
o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie
terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg
choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu
terapii metotreksatem)

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 5.01.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opis przeglądu systematycznego; ⊗ Sprawdzenie i opis wyników; ⊗ Opis punktów końcowych; ⊗ Ocena jakości informacji; ⊗ Podsumowanie i wnioski końcowe; ⊗ Ograniczenia i dyskusja.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa; ⊗ Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne; ⊗ Ekstrakcja wyników; ⊗ Ocena homogeniczności.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Charakterystyka badań włączonych do analizy.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Charakterystyka badań włączonych do analizy; ⊗ Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	24
2. Metodyka.....	25
3. Przegląd systematyczny	28
3.1. Źródła danych	28
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	29
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	29
3.3.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	30
3.3.3. Badania włączone	32
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	34
3.4.1. Strategia wyszukiwania	34
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	35
3.4.3. Badania włączone	38
3.5. Ocena jakości badań.....	43
3.6. Włączone badania pierwotne	44
3.6.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	44
3.6.2. Punkty końcowe	52

3.6.3. Ocena w skali GRADE	69
3.6.4. Ocena homogeniczności	70
3.6.5. Ekstrakcja danych	78
3.6.6. Ocena jakości informacji	78
3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	84
3.8. Ocena skuteczności ADA+csDMARDs względem PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej	87
3.8.1. Wskaźnik DAS 28	88
3.8.2. Odpowiedź ACR.....	92
3.8.3. Obrzęknięte i bolesne stawy.....	100
3.8.4. Ogólny stan zdrowia.....	108
3.8.5. Nasilenie bólu	116
3.8.6. Stężenie CPR	120
3.8.7. Zmiana OB względem wartości początkowych	124
3.8.8. Wynik HAQ	126
3.8.9. Wynik kwestionariusza FACIT -F	130
3.8.10. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych	134
3.8.11. Zastosowanie terapii ratującej	136
3.9. Ocena bezpieczeństwa ADA+csDMARDs względem PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej	138
3.9.1. Zgon.....	139

3.9.2. Działania niepożądane	141
3.9.3. Ciężkie działania niepożądane	143
3.9.4. Ciężkie zdarzenie niepożądane.....	145
3.9.5. Zdarzenia niepożądane.....	148
3.9.6. Zmiana parametrów hematologicznych względem wartości początkowych.....	181
3.9.7. Przeciwciała	184
3.10. Ocena skuteczności ADA +csDMARDs u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności	186
3.10.1. Odpowiedź ACR.....	187
3.10.2. Niska aktywność RZS	189
3.10.3. Minimalna aktywność RZS	190
3.10.4. Kliniczna remisja choroby.....	191
3.10.5. Wskaźnik DAS 28	192
3.10.6. Wynik HAQ	194
3.10.7. Progresja radiograficzna	197
3.11. Ocena bezpieczeństwa ADA+csDMARDs u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności	200
3.11.1. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	200
3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	202
3.11.3. Zdarzenia niepożądane.....	204
3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	207

3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	209
3.13.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	209
3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentów <i>EPAR 2016, CHMP 2016, CHMP 2017a, CHMP 2017b oraz EMA 2014</i>	213
3.13.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2008, FDA 2009, FDA 2011, FDA 2013, FDA 2015a, FDA 2015b, FDA 2017</i>	214
3.13.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	225
3.13.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu <i>URPLW MiPB 2008</i>	237
3.13.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	238
3.13.7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	239
4. Ograniczenia.....	242
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	247
6. Dyskusja	258
7. Załączniki	269
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	269
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	290
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	291
7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	292
7.4.1. Porównanie ADA+csDMARDs vs PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.....	292
7.4.2. ADA+csDMARDs u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS	298
7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	309

7.5.1. I etap.....	309
7.5.2. II etap.....	322
7.6. Skale o ceny jakości badań.....	346
7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	350
7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	351
8. Spis tabel	353
9. Spis rysunków	359
10. Bibliografia.....	360

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR20	ang. <i>American College of Rheumatology 20% improvement</i> – 20-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR50	ang. <i>American College of Rheumatology 50% improvement</i> – 50-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR70	ang. <i>American College of Rheumatology 70% improvement</i> – 70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
ANA	ang. <i>anti-nuclear antibodies</i> – przeciwciała skierowane przeciwko składnikom jądra komórkowego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – kliniczny wskaźnik aktywności choroby
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
csDMARDs	ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności choroby
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European public assessment report</i> – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESR	ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> – wskaźnik opadania erytrocytów

Skrót	Rozwinięcie
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>The European League against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INF	infliksymab
IRIS	ang. <i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i> – zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
IS	istotność statystyczna
kw	ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe
LEF	leflunomid
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OB	odczyn Biernackiego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	łac. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczony wskaźnik aktywności choroby
SF-36	ang. <i>6-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SUL	sulfasalazyna
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
ZBN	zapalenie błony naczyniowej oka
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. W ramach analizy klinicznej wykonano przegląd systematyczny zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorów I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Humira® (adalimumab), obejmuje chorych z populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Wniosek dotyczy bowiem rozszerzenia kryteriów kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego*

idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10¹ M 05, M 06, M 08) i włączenia do programu także chorych z umiarkowaną aktywnością RZS tj. chorych, u których:

- ⊗ wartość DAS² 28 wynosi >3,2 ale ≤ 5,1 albo;
- ⊗ wartość DAS wynosi >2,4 ale ≤ 3,7 albo;
- ⊗ wartość SDAI³ wynosi >11,0 ale ≤ 26,0.

Należy podkreślić, iż populacja rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF⁴ alfa, tocilizumabem i rytuksymabem. Obowiązujący obecnie program lekowy dopuszcza bowiem ponowne leczenie substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby u chorych z nawrotem aktywnej choroby stwierdzonej gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:

- ⊗ DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo;
- ⊗ DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo;
- ⊗ SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.

Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym w *Analizie problemu decyzyjnego*, uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorami dla ocenianej interwencji, najlepiej odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanymi ze środków publicznych są csDMARDs⁵ tj. metotreksat (stosowany w skojarzeniu z innymi csDMARDs) oraz sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina (stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi csDMARDs). Wybór komparatorów jest zgodny z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytocznymi AOTMiT*.

W ramach wykonanego w niniejszej analizie przeglądu systematycznego opracowań wtórnych nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji. Ponieważ w analizie klinicznej nie analizowano wyników z przeglądu systematycznego

¹ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

² ang. *Disease Activity Score* – wskaźnik aktywności choroby

³ ang. *Simplified Disease Activity Index* – uproszczony wskaźnik aktywności choroby

⁴ ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu

⁵ ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby

spełniającego kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania baz tj. przeglądu dla badań pierwotnych.

W czasie II etapu przeglądu odnaleziono jedynie 3 abstrakty konferencyjne do randomizowanego badania *DE019*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii ADA+ MTX⁶ vs MTX, w których wyszczególniono wyniki dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS. Badanie *DE019* potencjalnie mogło być wykorzystane do porównania pośredniego, ale wśród abstraktów przedstawiających wyniki dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, jedynie w abstrakcie *Keystone 2004* przedstawiono dane dla grupy badanej i kontrolnej, przy czym dane te dotyczyły jedynie 3 punktów końcowych dotyczących progresji radiograficznej i dla wskazanych w abstrakcie wartości średnich nie podano wartości odchylenia standardowego. Wykonanie porównania na podstawie danych z tego abstraktu nie było zatem możliwe.

W związku z powyższym, zgodnie z kryteriami włączenia, do analizy włączono 2 randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii ADA+csDMARDs względem PLC⁷+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej – badanie *ALTARA* i badanie *STAR*.

W ramach analizy wykonano zatem bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem refundowanego w Polsce komparatora w populacji nieco szerszej niż docelowa. Przedstawione dane stanowią jednak najlepsze dostępne dowody.

Dodatkowo do analizy włączono również następujące publikacje, w których wyszczególniono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii ADA+csDMARDs u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności (wartość wskaźnika DAS 28 mieściła się w zakresie od $\geq 3,2$ do $\leq 5,1$):

- ⊗ jednoramiennie, interwencyjne, otwarte badanie *ReAct* oraz jednoramiennie, obserwacyjne badanie *ReAlise* stanowiące kontynuację (do 5 lat) badania *ReAct* (publikacja *Burmester 2008*, abstrakt konferencyjny *Burmester 2012* i [REDACTED]⁸);

⁶ ang. *methotrexate* – metotreksat

⁷ placebo

⁸ [REDACTED]

- ⊕ randomizowane badanie *DE019* (abstrakt konferencyjny *Keystone 2004*, abstrakt konferencyjny *van Vollenhoven 2009* i abstrakt konferencyjny *van Vollenhoven 2010*),
- ⊕ jednoramienne, obserwacyjne badanie *Kleinert 2012*.

Dane z badań jednoramiennych i badania *DE019* uwzględniono w ramach analizy uzupełniającej. Stanowią one źródło danych o długookresowej skuteczności ocenianej interwencji w populacji docelowej.

Populacja chorych analizowana na podstawie wyników randomizowanych badań *ALTARA* i *STAR* jest szersza niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy zauważyć, iż w wytycznych *EMA 2015* wskazano, że pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia u chorych na RZS (w tym po niepowodzeniu MTX) powinna być właśnie remisja choroby lub niska aktywność RZS. Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Keystone 2004* wśród chorych z umiarkowaną aktywnością RZS po zastosowaniu ADA występowała mniejsza progresja radiograficzna niż w podgrupie chorych z dużą aktywnością RZS. Zatem przedstawienie wyników porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu względem csDMARDs w populacji chorych, do której włączono także chorych z dużą aktywnością RZS, czyli chorych, którzy potencjalnie mogą zaniżyć skuteczność badanej interwencji, jest podejściem konserwatywnym.

W badaniach *ALTARA* i *STAR* uczestniczyli dorośli chorzy na aktywne RZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na ≥ 1 csDMARDs¹⁰ (w tym po niepowodzeniu MTX). Do badań tych włączono głównie chorych rasy białej, niestosujących uprzednio leków

⁹ ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index* – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia

¹⁰ co najmniej 2 leki z grupy csDMARDs zastosowano uprzednio w badaniu *STAR* u 182 (57,2%) chorych w grupie badanej i u 191 (60,1%) chorych z grupy kontrolnej

biologicznych. W badaniu *DE019* średnia liczba wcześniej stosowanych csDMARDs wynosiła 2,4. W badaniu *Kleinert 2012* ≥ 1 csDMARDs zastosowano uprzednio u 95,7% chorych w tym u 83% chorych zastosowano uprzednio MTX). W badaniu *ReAct* w podgrupie chorych z umiarkowanym RZS średnia liczba stosowanych uprzednio csDMARDs wynosiła 2,8. Wyniki z badań randomizowanych dla populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej oraz badań przedstawiających dane dla chorych z umiarkowanym RZS, dla wspólnych punktów końcowych są najczęściej zbieżne. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. Należy zauważyć, iż raportie wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ADA przedstawiono w przypadku większości punktów końcowych dla okresu obserwacji odpowiadającego czasowi stosowania ADA w programie lekowym (ocena po od 3 do 12 miesiącach leczenia). Badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W ramach raportu uwzględniono także informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, odnalezione w wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), ADRReports (ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPB) i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków.

Skuteczność kliniczna

Przedstawione w raporcie wyniki dla populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej wskazują iż zastosowanie terapii ADA+csDMARDs wpływa na istotnie statystycznie większą zmianę wartości wskaźnika DAS 28 po 12 tyg. względem wartości początkowych, w porównaniu z grupą stosującą PLC+csDMARDs. W grupie badanej zmiana ta wynosiła 2,52, co oznacza iż była ona zmianą istotną klinicznie (powyżej 1,2 pkt). Podanie ADA pozwala także uzyskać po 12 i po 24 tygodniach leczenia istotnie statystycznie większą częstość

występowania odpowiedzi ACR20¹¹, ACR50 i ACR70 niż w grupie stosującej PLC+csDMARDs. Wartość NNT¹² dla częstości występowania odpowiedzi ACR20 i ACR50 w ogólnej populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej wynosiła od 4 do 6 (zależnie od badania), co świadczy o dużej sile badanej interwencji. Co ważne w badaniu STAR odpowiedź ACR20 odnotowano w czasie pierwszej wizyty kontrolnej (2. tyg.) u 34% chorych stosujących ADA+csDMARDs i jedynie u 9% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła $\leq 0,001$). Średnia zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych była, zarówno w badaniu ALTARA jak i w badaniu STAR, istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej. W obu badaniach średnia zmiana nasilenia bólu w grupie badanej była także istotna klinicznie (zmniejszenie natężenia bólu o powyżej 11 pkt.). ADA w porównaniu do PLC+csDMARDs wpływa także na istotnie statystycznie większą poprawę wyniku HAQ względem wartości początkowych. W obu analizowanych badaniach dla populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej wskazano, iż zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych w grupie badanej była istotna klinicznie. Zastosowanie adalimumabu w porównaniu do PLC+csDMARDs pozwala także uzyskać istotnie statystycznie większą średnią poprawę liczby obrzękniętych i bolesnych stawów, wskaźnika ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez lekarza i chorego, czy CRP¹³ względem wartości początkowych. ADA w większym stopniu wpływa na zmniejszenie męczliwości mierzonej według kwestionariusza FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych) niż PLC+csDMARDs. Różnica między grupami zarówno po 12 tygodniach obserwacji jak i po 24 tygodniach była istotna statystycznie. W badaniu STAR po 24 tygodniach leczenia w grupie badanej odnotowano istotną klinicznie poprawę wyniku kwestionariusza FACIT-F (zmiana wyniku o ≥ 3 pkt.). Należy także zauważyć, iż zgodnie z wynikami badania STAR po 24 tygodniach leczenia, w związku z utrzymującą się aktywnością choroby, terapię ratującą ogółem zastosowano częściej u chorych w grupie kontrolnej niż u chorych w grupie badanej, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

¹¹ poprawa w ocenie wskaźnika ACR o 20%

¹² ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

¹³ ang. *C Reactive Protein* – białko C-reaktywne

Korzystny wpływ terapii ADA potwierdzają także przedstawione w raporcie wyniki dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS (wskaźnik DAS 28 $\geq 3,2$ i $\leq 5,1$), stosujących ADA. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy zauważyć iż w badaniu *DE019* u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS po zastosowaniu ADA przez 12 miesięcy, odnotowano redukcję wyniku HAQ do wartości średniej wynoszącej 0,45 co mieści się w zakresie prawidłowego wyniku dla populacji osób zdrowych ($\leq 0,49$).

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, po 12 miesiącach terapii ADA odnotowano także redukcję zmodyfikowanego całkowitego wskaźnika Sharpa względem wartości początkowych, redukcję wskaźnika zwężenia szpar stawowych względem wartości początkowych i redukcję wskaźnika erozji stawów względem wartości początkowych.

Bezpieczeństwo

Dla okresu obserwacji wynoszącego 12-24. tygodnie, w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania zgonu, działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia ogółem oraz działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia w ciągu 24 godzin od podania leku, ciężkich działań

niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia (w tym częstości występowania gruźlicy płucnej i limfopenii), ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych ogółem. Odnotowane zdarzenia niepożądane miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia (w tym ≥ 3 . stopniu nasilenia) lub zagrażające życiu oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania leku badanego lub wycofania chorego z badania, również występowały w analizowanych badaniach ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej.

Według danych przedstawionych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Humira®* chorzy otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia, gruźlicę (w tym jej reaktywację), zaburzenia neurologiczne czy nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne czy reakcje hematologiczne. Należy jednak zauważyć, iż w publikacji *EMA 2004* wskazano iż nie odnotowano by częstość występowania przypadków nowotworów wzrastała z wydłużającym się czasem stosowania ADA, a ogólna częstość występowania nowotworów nie różniła się istotnie od przewidywanej w programie epidemiologicznym Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych. W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zakażeń ogółem zarówno w badaniu *ALTARA* jak i badaniu *STAR*, nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych jedynie wysypka (10,7% vs 6,0%), ból pleców (5,3% vs 1,6%), reakcje w miejscu wkłucia (19,5% vs 11,6%) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. W publikacji *Furst 2003* wskazano jednak, iż wszystkie przypadki reakcji w miejscu wkłucia miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, a większość reakcji w miejscu wkłucia dotyczyła bólu w miejscu wkłucia. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, w tym reaktywacji gruźlicy lub zakażenia oportunistycznego, nowotworów, zespołu toczeniopodobnego czy wzrostu stężenia transferazy alaninowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. W badaniu *STAR* po 24 tygodniach pozytywny wynik na obecność przeciwciał przeciwwjadrowych wśród chorych z początkowym wynikiem negatywnym, występował częściej wśród chorych stosujących ADA niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami pod kątem oceny częstości występowania negatywnego wyniku na obecność przeciwciał przeciwwjadrowych wśród chorych z początkowym wynikiem pozytywnym. W *ChPL Humira®* wskazano, iż tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności

adalimumabu. Podkreślono jednak iż nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

[Redacted content]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W *ChPL Humira*® wskazano, iż wśród chorych stosujących ADA najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak Humira® , działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira® , informowano o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym). Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

W komunikatach odnalezionych na stronie FDA wskazano na przypadki występowania histoplazmozy i innych inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych leczonych inhibitorami TNF, wskazano na przypadki występowania białaczki, chłoniaków oraz nowych przypadków łuszczycy u dzieci oraz osób w wieku dojrzewania leczonych inhibitorami TNF, zamieszczono informację o zaktualizowaniu *ChPL* całej klasy inhibitorów TNF- α o zapis dotyczący ryzyka wystąpienia zakażenia bakteriami *Legionella* oraz *Listeria*, wskazano na przypadki występowania wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u chorych przyjmujących inhibitory TNF, wskazano, że inhibitory TNF tłumią działanie układu immunologicznego poprzez blokowanie aktywności TNF i wskazano, że poprzez system raportowania zdarzeń niepożądanych wykryto nowe sygnały bezpieczeństwa dotyczące zaburzeń systemu nerwowego u chorych przyjmujących inhibitory TNF. Informacje przedstawione w tych komunikatach zamieszczono w najnowszej wersji *ChPL Humira*®.

W komunikacie wydanym przez URPLW MiPB w 2008 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu Humira® , poinformowano o odnotowaniu 3 przypadków wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w okresie od wprowadzenia leku do obrotu tj. w latach 2002-2008.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Humira® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w raporcie oceniającym dla produktu leczniczego Humira® wydanym przez EMA w 2004 roku. [REDACTED]

[REDACTED]¹⁴ [REDACTED]
[REDACTED].

W dokumencie wydanym przez EMA wskazano, iż przedstawiona dokumentacja stanowi wyraźny dowód skuteczności adalimumabu w populacji dorosłych chorych na RZS o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej, u których odnotowano niepowodzenie wcześniejszej terapii csDMARDs, w tym MTX. Wielkość wpływu na objawy wydaje się typowa dla terapii anty-TNF i została udokumentowana przez wystarczająco długi czas w badaniach oceniających terapię skojarzoną ADA+MTX. Stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Humira® uznano za korzystny. [REDACTED]

WNIOSKI

Reumatoidalne zapalenie stawów to układowa autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, charakteryzująca się symetrycznym destrukcyjnym zapaleniem stawów. Częstym objawem choroby jest występowanie sztywności porannej, której stopień nasilenia i czas trwania jest proporcjonalny do stadium zaawansowania choroby. Na jakość życia chorych na RZS wpływają głównie upośledzenie sprawności fizycznej, uporczywy ból, zmęczenie i depresja. Niepełnosprawność fizyczna spowodowana rozwojem RZS negatywnie wpływa na zdolność chorego do wykonywania codziennych aktywności czy produktywność.

Należy zwrócić uwagę, iż na korzystne rokowanie u chorych na RZS, zwłaszcza w aspekcie destrukcji stawów i sprawności chorego, szczególny wpływ ma czas, który upłynął od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoczęcia odpowiedniego, najskuteczniejszego

¹⁴ ang. *Periodic Safety Update Report* – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych

leczenia. Nieodpowiednio dobrane leczenie zaostcza postęp choroby. Analiza międzynarodowych baz danych wskazuje, że niższy wskaźnik DAS 28 w chwili rozpoczęcia terapii pozwala zwiększyć szansę na osiągnięcie remisji.

Przyjmuje się, że w Polsce RZS dotyczy około 1% dorosłej populacji, co oznacza, że schorzenie to przyczynia się do niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 000 osób. Umiarkowana aktywność RZS może dotyczyć około 40% wszystkich chorych na RZS. Aktualnie w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, ADA mogą jednak otrzymywać wyłącznie chorzy z dużą aktywnością choroby. Obecnie chorzy na RZS, u których występuje umiarkowana aktywność choroby, w celu osiągnięcia docelowej wartości wskaźnika DAS 28 wynoszącej poniżej 3,2 (niska aktywność choroby), mogą w Polsce stosować wyłącznie niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby. Większość powszechnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Wyniki badania *ERAN 2011* wskazują, iż prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji klinicznej, niskiej aktywności choroby lub niskiego wyniku HAQ w czasie 2 lub 3 lat leczenia konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niskie jeśli wskaźnik DAS 28 po 1 roku leczenia csDMARDs pozostał u chorych na RZS w zakresie od 3,2 do 5,1.

Przedstawione w raporcie wyniki analizy klinicznej uzasadniają zasadność stosowania ADA w analizowanej populacji chorych. Wskazują one bowiem na wyższą skuteczność ADA względem csDMARDs w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, dla kluczowych efektów zdrowotnych tj. istotne klinicznie obniżenie wskaźnika DAS 28, wyższa częstość występowania odpowiedzi ACR, istotne klinicznie obniżenie stopnia nasilenia bólu czy istotna klinicznie zmiana wyniku HAQ-DI. Wyniki dotyczące skuteczności ADA+csDMARDs u chorych, u których wartość wskaźnika DAS 28 mieściła się w zakresie od $\geq 3,2$ do $\leq 5,1$ wskazują, iż zastosowanie ocenianej interwencji pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka chorych z niską aktywnością RZS, minimalną aktywnością RZS i chorych z remisją choroby oraz chorych z prawidłowym wynikiem HAQ $< 0,49$. Przedstawione w analizie wyniki oceny bezpieczeństwa wskazują zaś, że profil bezpieczeństwa ADA u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności jest akceptowalny.

W stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2014 roku podkreślono, iż ponieważ w Polsce jedynie chorzy z wysoką aktywnością choroby mogą być kwalifikowani do

leczenia biologicznego, daje to mniejsze szansę na osiągnięcie u chorego celu terapeutycznego jakim jest remisja lub niska aktywność choroby. W stanowisku wskazano, iż takich ograniczeń nie stawiają rekomendacje europejskie. W krajach tj. Hiszpania, Dania, Holandia, Norwegia i Słowenia dopuszcza się zastosowanie inhibitorów TNF u chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby.

W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem).

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [30] celem analizy klinicznej dla produktu leczniczego Humira® (ADA, adalimumab), jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Humira®, obejmuje chorych z populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym [7]. Wniosek dotyczy bowiem rozszerzenia kryteriów kwalifikacji chorych do obowiązującego obecnie *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10¹⁵ M 05, M 06, M 08)* [27] i włączenia do programu także chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o umiarkowanej aktywności tj. chorych, u których:

- ⊗ wartość DAS¹⁶ 28 wynosi >3,2 ale ≤ 5,1 albo;
- ⊗ wartość DAS wynosi >2,4 ale ≤ 3,7 albo;
- ⊗ wartość SDAI¹⁷ wynosi >11,0 ale ≤ 26,0 [2, 14, 31].

Należy podkreślić, iż populacja rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF¹⁸ alfa, tocilizumabem i rytuksymabem. Obowiązujący obecnie *Program lekowy leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* dopuszcza bowiem ponowne leczenie substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby u chorych z nawrotem aktywnej choroby stwierdzonej gdy, w stosunku do

¹⁵ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

¹⁶ ang. *Disease Activity Score* – wskaźnik aktywności choroby

¹⁷ ang. *Simplified Disease Activity Index* – uproszczony wskaźnik aktywności choroby

¹⁸ ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu

wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:

- ⊗ DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo;
- ⊗ DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo;
- ⊗ SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11 [27].

2. Metodyka

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

- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [19].

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

-
- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
-

-
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) i FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego (APD)* [11], stanowiącym swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

- ⊕ Medline (przez Pubmed);
- ⊕ Embase (przez Ovid);
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia (CRD, ang. *Centre for Reviews and Dissemination*).

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁹ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA, URPLW MiPB i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji

¹⁹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie trzech analityków (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (█D) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 3.3.2 i 3.4.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (RZS) oraz interwencji badanej (adalimumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne i wtórne – na tym etapie rozpatrywano jedynie badania wtórne). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL²⁰).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor

²⁰ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, a także z użyciem słowa kluczowego odnoszącego się do populacji docelowej (RZS), aby zwiększyć swoistość strategii.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne²¹ z metaanalizami lub bez nich) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

²¹przeglądy spełniające kryteria Cook [8]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o <u>umiarkowanej aktywności</u>, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF alfa, tocilizumabem i rytuksymabem.</p> <p>Komentarz: do analizy włączano jedynie przeglądy, w których wyszczególniono dane dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, tj. chorych, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ wartość DAS 28 wynosi >3,2 ale ≤ 5,1 albo; ⊛ wartość DAS wynosi >2,4 ale ≤ 3,7 albo; ⊛ wartość SDAI wynosi >11,0 ale ≤ 26,0. 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę.
Interwencja	<p>Zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Humira®</i> [7]:</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Humira® dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Zgodnie z zapisami <i>Programu lekowego reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> [27], ADA podaje się w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p>	Inna niż wymieniona.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ ocena odpowiedzi na leczenie (na podstawie kryteriów ACR²², wskaźników DAS, DAS 28, SDAI, CDAI²³); ⊛ ocena ogólnego stanu zdrowia chorego (np. radiologiczne kryteria oceny zmian stawowych wg Steinbrockera, stopień sprawności fizycznej wg Steinbrockera, kwestionariusz HAQ, w tym ocena niepełnosprawności – wynik kwestionariusza HAQ-DI²⁴); 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.

²² ang. *American College of Rheumatology* – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne

²³ ang. *Clinical Disease Activity Index* – kliniczny wskaźnik aktywności choroby

²⁴ ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index* – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ, ang. *Health Assessment Questionnaire*)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena progresji radiologicznej choroby (np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde); ⊗ ocena natężenia bólu; ⊗ ocena jakości życia; ⊗ profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych). 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich).	Opracowania pogłądowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.
	Publikacje pełnotekstowe.	Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library²⁵) odnaleziono 6 026 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której odnaleziono 94 publikacje

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Ponieważ w analizie klinicznej nie analizowano wyników z przeglądu systematycznego spełniającego kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania tj. przeglądu dla badań pierwotnych.

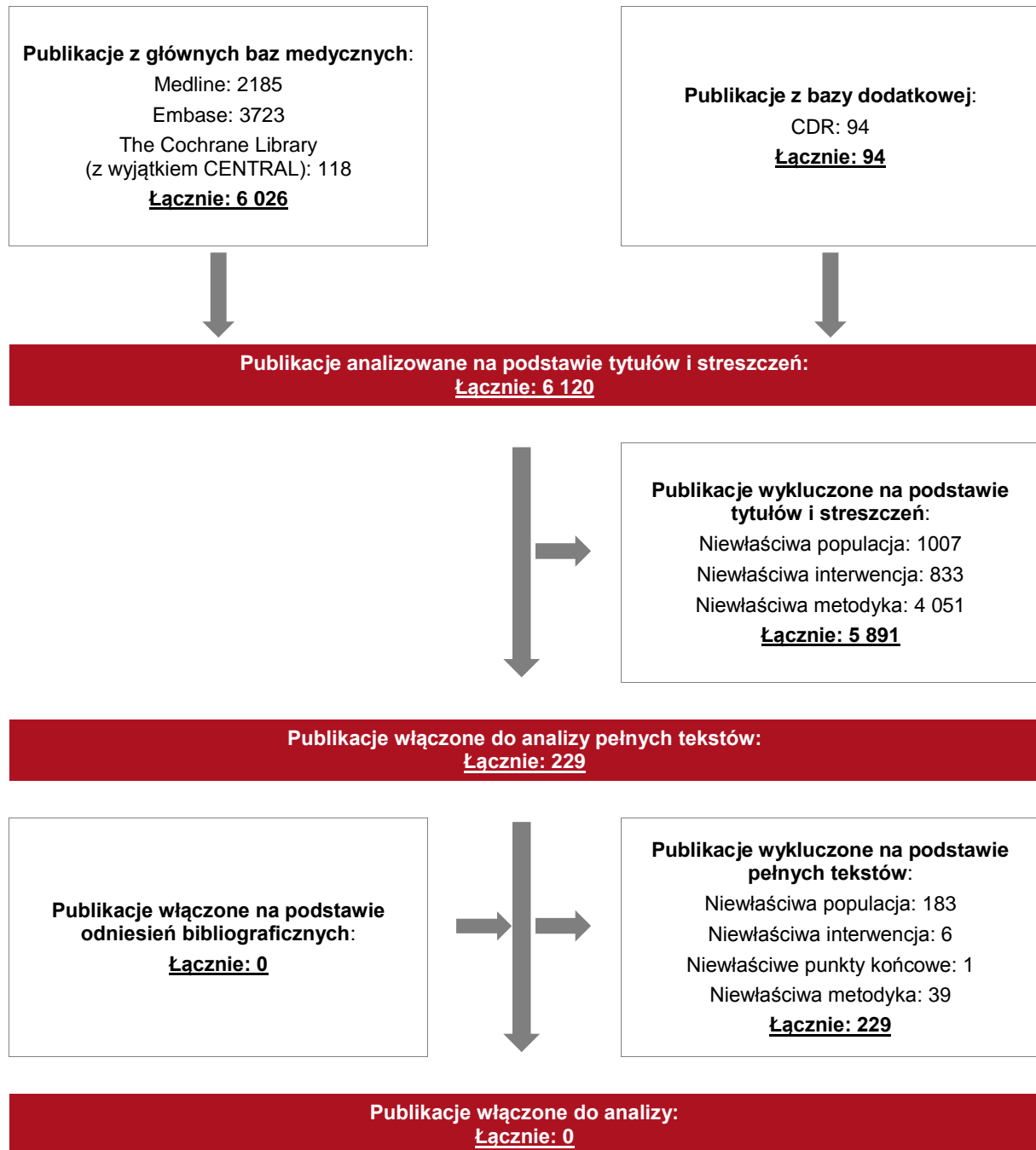
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁶ (Rysunek 1) [28]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

²⁵uwzględniono publikacje z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL)

²⁶ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy opis strategii wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 7.2. Na tym etapie przeszukiwania rozpatrywano jedynie badania pierwotne. Podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL, która dotyczy badań pierwotnych.

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

W rejestrach badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register* szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. Zastosowano zapytanie odnoszące się badanej interwencji oraz analizowanej populacji chorych (aby zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania). Dodatkowo na stronach EMA, FDA i w rejestrach badań klinicznych poszukiwano publikacji zawierających dane z badań klinicznych, wyszczególnione dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranym komparatorem, w przypadku braku badań umożliwiających porównanie bezpośrednio. W sytuacji, w której nie zostanie odnalezione badanie z grupą kontrolną, do analizy włączane będą badania jednoramienne.

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

Ponieważ wstępna analiza baz informacji medycznej przeprowadzona w *Analizie problemu decyzyjnego* wskazała, iż prawdopodobnie nie istnieją randomizowane badania kliniczne, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem wybranego komparatora

u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, zdecydowano iż w ramach II etapu przeglądu, do analizy włączane będą także randomizowane badania kliniczne porównujące badaną interwencję względem wybranego komparatora w szerszej populacji chorych tj. populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. Dodatkowo na stronie EMA poszukiwano publikacji zawierających dodatkowe wyniki dla włączonych do analizy badań klinicznych dla populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki z badań klinicznych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o <u>umiarkowanej aktywności</u>, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>Do analizy włączano jedynie badania, w których wyszczególniono dane dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, tj. chorych, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wartość DAS 28 wynosi >3,2 ale ≤ 5,1 albo; ⊗ wartość DAS wynosi >2,4 ale ≤ 3,7 albo; ⊗ wartość SDAI wynosi >11,0 ale ≤ 26,0. 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF alfa, tocilizumabem i rytuksymabem.</p> <p>Komentarz: w przypadku, gdy nie zostaną odnalezione randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), do analizy włączane będą także <u>randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem wybranego komparatora, u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.</u></p>	
Interwencja	<p>Zgodnie z ChPL Humira® [7]:</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Humira® dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Zgodnie z zapisami <i>Programu lekowego reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> [27], ADA podaje się w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparator	<p>csDMARDs (ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby) tj. metotreksat (stosowany w skojarzeniu z innymi csDMARDs) oraz sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina (stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi csDMARDs).</p> <p>Szczegółowy opis komparatorów (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> [11].</p> <p>Komentarz: Wspomagająco u chorych mogą być stosowane glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub leki p/bólowe.</p>	Niezgodny z założonymi.
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie, których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p> <p>Komentarz: nie dotyczy badań włączanych dla populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych (jeśli konieczne było włączenie badania jednoramiennego tj. nie odnaleziono badań z grupą kontrolną).</p>	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
	Komentarz: nie dotyczy badań włączanych dla populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.		
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena odpowiedzi na leczenia (na podstawie kryteriów ACR, wskaźników DAS, DAS 28, SDAI, CDAI); ⊗ ocena ogólnego stanu zdrowia chorego (np. radiologiczne kryteria oceny zmian stawowych wg Steinbrockera, stopień sprawności fizycznej wg Steinbrockera, kwestionariusz HAQ, w tym ocena niepełnosprawności – wynik kwestionariusza HAQ-DI); ⊗ ocena progresji radiologicznej choroby (np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde); ⊗ ocena natężenia bólu; ⊗ ocena jakości życia; ⊗ profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.	
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.</p> <p>Komentarz (1): w przypadku braku takich badań dla populacji chorych z umiarkowanym RZS, do analizy będą włączane badania bez grupy kontrolnej.</p> <p>Komentarz (2): w przypadku badań dla populacji chorych o aktywności RZS umiarkowanej do ciężkiej, do analizy włączano tylko eksperymentalne, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.</p>	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.	
	<p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną.</p> <p>Komentarz (1): w przypadku braku takich badań dla populacji chorych z umiarkowanym RZS, do analizy będą włączane badania bez grupy kontrolnej.</p> <p>Komentarz (2): w przypadku badań dla populacji chorych o aktywności RZS umiarkowanej do ciężkiej do analizy włączano tylko eksperymentalne, randomizowane badania kliniczne.</p>		
	<p>Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).</p>		
	<p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>		Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	<p>Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne.</p> <p>Komentarz: materiały konferencyjne włączano jedynie, gdy zawierały dodatkowe dane do badań klinicznych, przedstawiające wyniki dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.</p>		Niezgodne z założonymi.
Podetap IIb – strona EMA (RZS o aktywności umiarkowanej i RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej)/ FDA i rejestry badań klinicznych (umiarkowana aktywność RZS)			
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	RZS o aktywności umiarkowanej: dodatkowe dane do badań klinicznych, przedstawiające wyniki dla chorych z umiarkowanym RZS. RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej: dodatkowe wyniki dla badań włączonych do analizy (uzupełnienie wyników z publikacji odnalezionych w bazach głównych).	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 6 412 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono łącznie 1 590 publikacji (łącznie pod kątem kryteriów dla podetapu IIb i IIc);
- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 138 publikacji dla wyszukiwanej strategii (łącznie pod kątem kryteriów dla podetapu IIb i IIc);
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 publikację;

- ⊗ stronę internetową The U.S. National Institutes of Health, na której odnaleziono 141 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EU Clinical Trials Register, na której odnaleziono 161 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 50 publikacji.

W czasie II etapu przeglądu odnaleziono jedynie 3 abstrakty konferencyjne do randomizowanego badania *DE019* porównującego skuteczność i bezpieczeństwo ADA+MTX²⁷ vs MTX²⁸, w których wyszczególniono wyniki dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS. Badanie *DE019* potencjalnie mogło być wykorzystane do porównania pośredniego, ale wśród abstraktów przedstawiających wyniki dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, jedynie w abstrakcie konferencyjnym *Keystone 2004* przedstawiono dane dla grupy badanej i kontrolnej, przy czym dane te dotyczyły jedynie 3 wyników dla progresji radiograficznej i dla wskazanych wartości średnich w abstrakcie nie podano wartości odchylenia standardowego. Wykonanie porównania na podstawie danych z tego abstraktu nie było zatem możliwe.

W związku z powyższym, zgodnie z kryteriami włączenia, do analizy włączono 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ADA+csDMARDs względem PLC²⁹+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej – *ALTARA* (publikacja *Kennedy 2014* [42]) i *STAR* (publikacja *Furst 2003* [41]).

Do analizy włączono także publikację *Yount 2007* [49], *Pincus 2008* [46] oraz dokument *EMA 2004* [40] i dokument *ACBD*³⁰ *2003* [34], zawierające dodatkowe dane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa z badania *STAR*.

W ramach analizy wykonano zatem bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem refundowanego w Polsce komparatora w populacji nieco szerszej niż docelowa. Przedstawione dane stanowią jednak najlepsze dostępne dowody.

²⁷ ang. *methotrexate* – metotreksat

²⁸ niewłaściwy komparator – w badaniu MTX nie był stosowany w skojarzeniu z innymi csDMARDs

²⁹ placebo

³⁰ Advisory Committee Briefing Document

Do analizy włączono również następujące publikacje, w których wyszczególniono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA+csDMARDs u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności (wartość wskaźnika DAS 28 mieściła się w zakresie od $\geq 3,2$ do $\leq 5,1$):

- ⊗ jednoramienne, interwencyjne, otwarte badanie *ReAct* oraz jednoramienne, obserwacyjne badanie *ReAlise* stanowiące kontynuację (do 5 lat) badania *ReAct* (publikacja *Burmester 2008* [36], abstrakt konferencyjny *Burmester 2012* [38] i ██████████³¹);
- ⊗ randomizowane badanie *DE019* (abstrakt konferencyjny *Keystone 2004* [43], abstrakt konferencyjny *van Vollenhoven 2009* [47] i abstrakt konferencyjny *van Vollenhoven 2010* [48];
- ⊗ jednoramienne, obserwacyjne badanie *Kleinert 2012* [45].

Dane z badań jednoramiennych i badania *DE019* uwzględniono w ramach analizy uzupełniającej. Stanowią one źródło danych o długookresowej skuteczności ocenianej interwencji w populacji docelowej.

Dodatkowo włączono publikację *Burmester 2007* [37], *Burmester 2014* [39] i *Keystone 2004a* [44] wyłącznie w celu opisu metodyki badania *ReAct*, *ReAlise* i *DE019* (wymienione publikacje nie spełniały kryteriów włączenia do oceny skuteczności i bezpieczeństwa).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa adalimumabu została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®* [7];
- ⊗ *CHMP*³² 2016 [53], *CHMP 2017a* [52], *CHMP 2017b* [54];
- ⊗ dane ze strony internetowej *ADRReports* [55];
- ⊗ dane ze strony internetowej WHO UMC [51];
- ⊗ *EMA 2014* [56];
- ⊗ *EPAR*³³ 2016 [57];

³¹ ██████████

³² ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use* – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi

³³ ang. *European public assessment reports* – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające

- ⊗ FDA 2008 [78], FDA 2009 [79], FDA 2011 [76], FDA 2013 [77], FDA 2015a [80], FDA 2015b [81], FDA 2017 [58];
- ⊗ komunikat URPLWMiPB 2008 [82];
- ⊗ 17 komunikatów PRAC³⁴ [59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75].

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono na podstawie informacji zawartych w raporcie oceniającym dla produktu leczniczego Humira® stosowanego w leczeniu chorych na RZS, wydany przez EMA w 2004 roku [40].

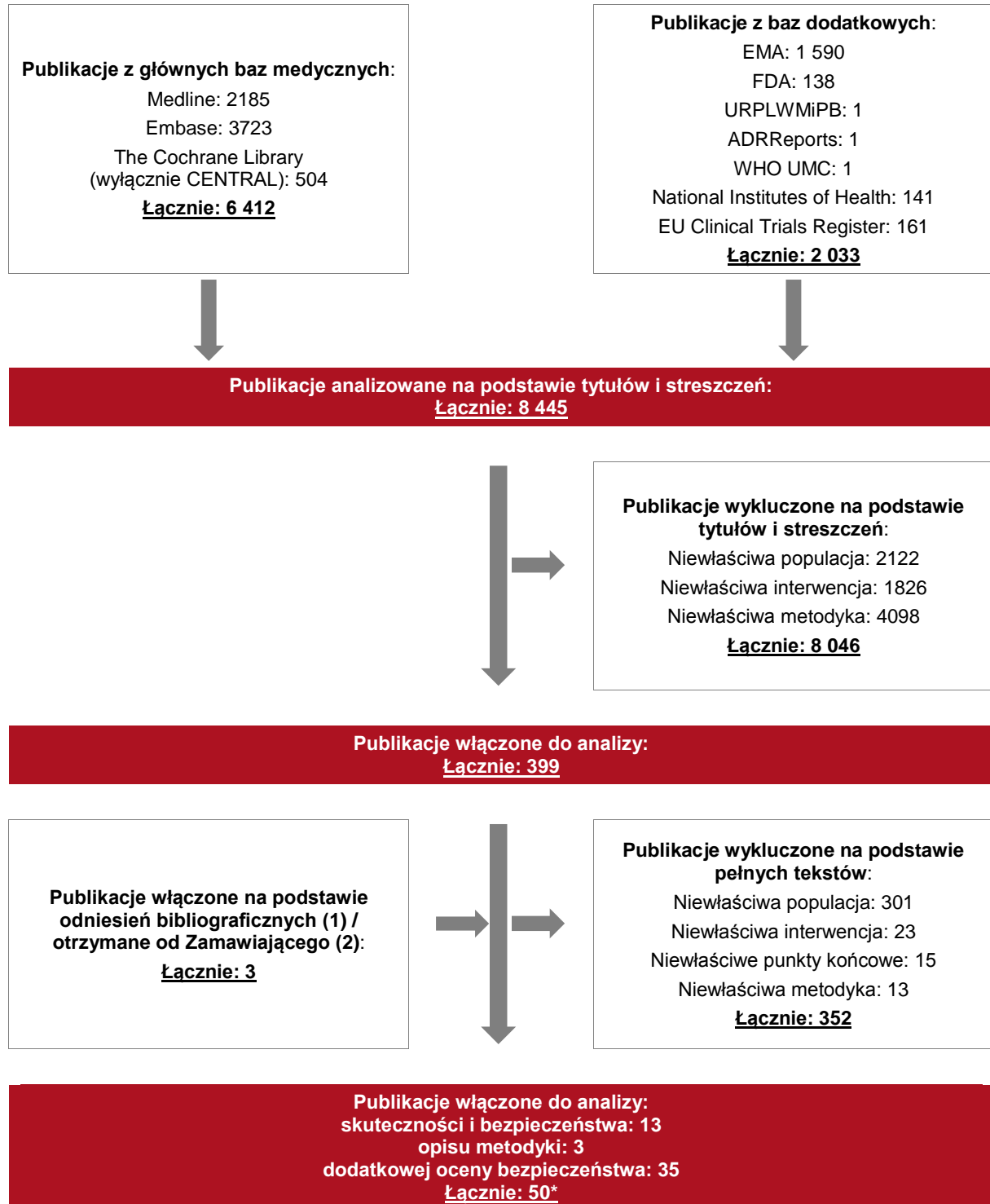
Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych, zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.

³⁴ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



*dokument EMA 2004 jest uwzględniony zarówno w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, jak i w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa

3.5. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [21]. W załączniku 7.6 przedstawiono wzór skali (Tabela 80).

Badania jednoramienne oceniono w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [29]. W załączniku 7.6 przedstawiono wzór skali (Tabela 81).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *Cochrane Handbook* [19]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione W załączniku 7.6 (Tabela 83).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [17] (Tabela 82).

3.6. Włączone badania pierwotne

3.6.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Porównanie ADA vs csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej

Do analizy włączono 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, – badanie *ALTARA* i badanie *STAR*, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ADA+csDMARDs w porównaniu z PLC+csDMARDs³⁵.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach *ALTARA* i *STAR* miało na celu wykazanie większej skuteczności interwencji badanej niż kontrolnej (*superiority*). Badania te zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (brak szczegółowego opisu metody randomizacji) w badaniu *ALTARA* i 3 punkty w przypadku badania *STAR* (brak opisu metody randomizacji i metody zaślepienia).

Okres obserwacji w badaniu *ALTARA* wynosił około 12 tygodni (85 dni), zaś w badaniu *STAR* 24 tygodnie.

Do badania *ALTARA* włączono dorosłych chorych na aktywne RZS (≥6 obrzękniętych stawów (z 66) i ≥6 bolesnych stawów (z 68), CRP³⁶ ≥10 mg/l w chwili kwalifikacji i w chwili rozpoczęcia badania), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na ≥1 csDMARDs. Do grupy badanej i kontrolnej włączono w badaniu odpowiednio 85 i 44 chorych. W badaniu uczestniczyli głównie chorzy z rasy białej. Średni wskaźnik DAS 28 (ESR³⁷) wynosił w grupie badanej 6,84, a w grupie kontrolnej 6,80.

³⁵ w analizie uwzględniono 2 grupy z badania *ALTARA* tj. chorych stosujących ADA i chorych otrzymujących PLC. Z uwagi na kryteria włączenia badań klinicznych w II etapie przeglądu systematycznego, w raporcie nie uwzględniono wyników dla grupy chorych stosującej pateklizumab

³⁶ ang. *C Reactive Protein* – białko C-reaktywne

³⁷ ang. *erythrocyte sedimentation rate* – wskaźnik opadania erytrocytów

W badaniu *STAR* uczestniczyli dorośli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (u chorych zidentyfikowano co najmniej 6 obrzękniętych stawów i co najmniej 9 bolesnych stawów), u których wystąpił brak właściwej odpowiedzi na standardową terapię przeciwreumatyczną (NLPZ, csDMARDs, kortykosteroidy i/lub analgetyki). Liczebność grupy badanej i kontrolnej była identyczna i wynosiła po 318 chorych. W badaniu *STAR* także głównie uczestniczyli chorzy z rasy białej. Średni czas trwania RZS wynosił odpowiednio 9,3 lat w grupie badanej i 11,5 w grupie kontrolnej. Średni wskaźnik HAQ wynosił około 1,4 w grupie badanej i kontrolnej. Co najmniej 2 leki z grupy csDMARDs zastosowano uprzednio u 182 (57,2%) chorych w grupie badanej i u 191 (60,1%) chorych z grupy kontrolnej.

Chorzy w grupie badanej w badaniu *ALTARA* otrzymywali ADA podskórną (s.c., łac. *subcutaneous*) w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień. W grupie kontrolnej podano chorym PLC. W obu grupach chorzy kontynuowali stosowanie stabilnego (przez ≥ 3 mies.) schematu terapii RZS, w ramach, której podawano leki przeciwmalaryczne, NLPZ, paracetamol i/lub kortykosteroidy stosowane doustnie (< 10 mg prednizon lub jego ekwiwalentu/dobę). Chorzy kontynuowali w czasie trwania badania także stosowanie MTX lub leflunomidu (LEF) w stabilnych dawkach zdefiniowanych zgodnie z protokołem.

W badaniu *STAR* w grupie badanej chorzy otrzymywali adalimumab 40 mg (s.c.) podawany co drugi tydzień w formie zastrzyku do samodzielnej podania (1,6 ml). W grupie kontrolnej podawano PLC. W obu grupach chorzy kontynuowali stosowanie standardowej terapii przeciwreumatycznej, która mogła zawierać csDMARDs (chlorochina, hydroksychlorochina, leflunomid, MTX, preparaty złota, sulfasalazyna, lub dowolna kombinacja tych leków), kortykosteroidy w niskiej dawce (dawka równoważna prednizonu ≤ 10 mg/dobę), NLPZ i/lub leki przeciwbólowe.

ADA + csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej

Do analizy włączono:

- ⊕ dane dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS, stosującej ADA w dawce 40 mg + MTX z randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wielośrodkowego badania *DE019*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii ADA+MTX (dwie dawki ADA) w porównaniu z PLC+MTX;
- ⊕ dane dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS, stosującej ADA+csDMARDs z obserwacyjnego, jednoramiennego badania *Kleinert 2012*;

- ⊕ dane dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS, stosującej ADA+csDMARDs z interwencyjnego, jednoramiennego, otwartego badania *ReAct*;
- ⊕ dane dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS, stosującej ADA+csDMARDs z obserwacyjnego, jednoramiennego badania *ReAlise* (kontynuacja badania *ReAct*).

Podjęcie do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *DE019* miało na celu wykazanie większej skuteczności interwencji badanej niż kontrolnej (*superiority*). Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (brak szczegółowego opisu metody randomizacji).

Jednoramienne badanie *Kleinert 2012*, badanie *ReAct* i badanie *ReAlise* otrzymały 7 z 8 punktów w skali NICE (w opisie badania nie znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno). Badania *Kleinert 2012* i *ReAlise* nie zostały zaklasyfikowane do kategorii wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii (w klasyfikacji nie wyróżniono badania obserwacyjnego, jednoramiennego). Badanie *ReAct* zaklasyfikowano do kategorii IID.

Okres obserwacji w badaniu *DE019* wynosił 52 tygodnie (faza podwójnie zaślepiena). Następnie chorzy mogli otrzymywać ADA w dawce 40 mg+MTX w ramach badania otwartego przez kolejne 9 lat. W badaniu *Kleinert 2012* okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. W badaniu *ReAct* okres obserwacji wynosił 12 tygodni. W badaniu *ReAlise* chorych obserwowano przez okres do 5 lat.

Do badania *DE019* włączono dorosłych chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (≥ 6 obrzękniętych stawów (z 66) i ≥ 9 bolesnych stawów (z 68), CRP ≥ 1 mg/dl), u których wystąpiła oporność na csDMARDs. Liczebność ogólnej grupy chorych stosującej ADA 40 mg+MTX w badaniu wynosiła 207 chorych. Średni czas trwania choroby wynosił w tej grupie 11 lat, a średni wynik HAQ wynosił 1,45. Średnia liczba wcześniej stosowanych csDMARDs wynosiła 2,4. Chorzy w badaniu *DE019* stosowali adalimumab s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie. Dodatkowo chorzy otrzymywali MTX do końca trwania badania. Inne leki z grupy csDMARDs musiały być odstawione na co najmniej 28 dni przed włączeniem chorego do badania. U chorych dopuszczalne było stosowanie NLPZ i kortykosteroidów. Chorzy, którzy ukończyli udział w fazie badania randomizowanego, mogli otrzymać ADA 40 mg co 2 tyg. +MTX przez kolejne 9 lata w ramach badania otwartego.

W badaniu *Kleinert 2012* uczestniczyli dorośli chorzy na aktywne RZS, u których wskaźnik DAS wynosił $\geq 3,2$ na początku badania. Liczebność populacji ogólnej wynosiła 3404 chorych. Średni czas trwania choroby wynosił w ogólnej populacji chorych 11,7 lat. Średni wskaźnik DAS 28 wynosił 5,9 w populacji ogólnej oraz 4,4 w podgrupie chorych z umiarkowanym RZS. Upřednio u chorych uczestniczących w badaniu ≥ 1 csDMARDs zastosowało 3258 (95,7%) chorych. Chorzy w badaniu stosowali adalimumab s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie. W ramach leczenia wspomagającego chorzy otrzymywali csDMARDs (w tym MTX, leflunomid) oraz NLPZ, glikokortykosteroidy, analgetyki, inhibitory cyklooksygenazy.

W badaniu *ReAct* uczestniczyli dorośli chorzy na aktywne RZS, u których wystąpiło niepowodzenie terapii co najmniej 1 csDMARDs. W badaniu uczestniczyło 1282 chorych z umiarkowanym RZS ($3,2 < \text{DAS } 28 \leq 5,1$). W tej podgrupie chorych średni czas trwania choroby wynosił 10,1 lat, liczba upřednio stosowanych csDMARDs wynosiła średnio 2,8. Średni wskaźnik HAQ-DI wynosił 1,21. Chorzy otrzymywali adalimumab s.c. w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie. Chorzy mogli kontynuować dotychczasowe leczenie reumatologiczne obejmujące csDMARDs (definiowane jako MTX, LEF, sulfasalazynę, leki antymalaryczne, azatioprynę i podawane pozajelitowo lub doustnie preparaty złota) lub jakąkolwiek kombinację csDMARDs, kortykosteroidów (10 mg/dobę) i NLPZ, jeśli schemat leczenia nie był zmieniany do 12. tygodnia. W podgrupie chorych z umiarkowanym RZS, równolegle stosowane csDMARDs otrzymywało 1007 (78,5%) chorych.

Do badania *ReAlise* włączono dorosłych chorych na RZS, stosujących adalimumab przez co najmniej 3 miesiące (5 wizyt) w ramach badania *ReAct*, którzy dobrowolnie zgłosili się do badania w przeciągu 12 miesięcy od ostatniej wizyty w ramach badania *ReAct*. W badaniu *ReAlise* uczestniczyło łącznie 3 435 chorych, przy czym u 711 chorych występowała umiarkowana aktywność RZS. W populacji ogólnej średni czas trwania RZS wynosił 12 lat, średni wskaźnik HAQ wynosił 0,89, a średnia liczba obrzękniętych i bolesnych stawów wynosiła odpowiednio 2,2 i 3,2. Chorzy otrzymywali adalimumab s.c. w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie. Chorzy mogli kontynuować dotychczasowe leczenie reumatologiczne obejmujące csDMARDs (definiowane jako MTX, LEF, sulfasalazynę, leki antymalaryczne, azatioprynę i podawane pozajelitowo lub doustnie preparaty złota) lub jakąkolwiek kombinację csDMARDs, kortykosteroidów (10 mg/dobę) i NLPZ. W chwili włączenia do badania csDMARDs w populacji ogólnej stosowało 76,7% chorych.

Wstępną charakterystykę włączonych do analizy badań pierwotnych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.4).

Tabela 3.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Porównanie ADA vs csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej							
ALTARA	RCT ³⁸ , IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 4/5	12 tyg.	Dorośli chorzy na aktywne RZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na ≥ 1 csDMARDs	Grupa badana: N=85 Grupa kontrolna: N=44	ADA+csDMARDs ADA s.c. w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień.	PLC+csDMARDs Placebo
						Chorzy kontynuowali stosowanie stabilnego (przez ≥ 3 mies.) schematu terapii RZS, w ramach której podawano leki przeciwmalaryczne, NLPZ, paracetamol i/lub kortykosteroidy stosowane doustnie (<10 mg prednizon lub jego ekwiwalentu/dobę). Chorzy kontynuowali w czasie trwania badania także stosowanie MTX lub LEF w stabilnych dawkach zdefiniowanych zgodnie z protokołem.	
STAR	RCT, IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	24 tyg.	Dorośli chorzy na aktywne RZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na standardową terapię	Grupa badana: N=318 Grupa kontrolna: N=318	ADA+csDMARDs Adalimumab 40 mg (s.c.) podawany co drugi tydzień w formie zastrzyku do	PLC+csDMARDs Placebo s.c. podawane co drugi tydzień w formie zastrzyku do samodzielnego podania (1,6 ml).

³⁸ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				przeciwciepnieumatyczną (NLPZ, csDMARDS, kortykosteroidy i/lub analgetyki).		samodzielnego podania (1,6 ml).	
<p>Leczenie wspomagające: chorzy kontynuowali stosowanie standardowej terapii przeciwciepnieumatycznej, która mogła zawierać csDMARDS (chlorochina, hydroksychlorochina, leflunomid, MTX, preparaty złota, sulfasalazynę, lub dowolną kombinację tych leków), kortykosteroidy w niskiej dawce (dawka równoważna prednizonu ≤ 10 mg/dobę), NLPZ i/lub leki przeciwbólowe. Dawki tradycyjnych csDMARDS, kortykosteroidów, NLPZ i/lub środków przeciwbólowych musiały być stałe, przez co najmniej 28 dni przed badaniem kwalifikującym.</p>							
ADA+csDMARDS u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej							
<i>DE019</i>	RCT, IIA; <i>superiority</i> ³⁹	Jadad: 3/5	52 tygodnie (faza podwójnie zaślepiona) ⁴⁰	Dorośli chorzy na aktywne RZS, u których wystąpiła oporność na csDMARDS.	W grupie ADA 40 mg+MTX N=207 (populacja ogólna)	Adalimumab s.c. w dawce 40 mg/2 tygodnie	
<p>Leczenie dodatkowe: MTX - wszyscy chorzy (do końca badania). Inne csDMARDS musiały być odstawione, na co najmniej 28 dni przed włączeniem chorego do badania.</p>							
<i>Kleinert 2012</i>	Obserwacyjne, jednoramienne	NICE:7/8	12 mies.	Dorośli chorzy na aktywne RZS, u których	N=3404 (populacja ogólna)	Adalimumab s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie.	

³⁹ z uwagi na kryteria włączenia w ramach analizy przedstawiono tylko dane dla chorych stosujących ADA w dawce 40 mg+MTX

⁴⁰ następnie chorzy mogli otrzymywać ADA 40 mg +MTX w ramach badania otwartego przez kolejne 9 lat

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				są kliniczne wskazania do leczenia inhibitorem TNF- α .		Leczenie wspomagające: csDMARDs (w tym MTX, leflunomid) oraz NLPZ, glikokortykosteroidy, analgetyki, inhibitory cyklooksygenazy.	
<i>ReAct</i>	Interwencyjne, jednoramienne, otwarte	NICE:7/8	12 tyg.	Dorośli chorzy na aktywne RZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na ≥ 1 csDMARDs.	N=1282 chorych z umiarkowaną aktywnością RZS	Adalimumab s.c. w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie.	Leczenie dodatkowe: Chorzy mogli kontynuować dotychczasowe leczenie reumatologiczne obejmujące csDMARDs (definiowane jako MTX, LEF, sulfasalazyna, leki antymalaryczne, azatioprynę i podawane pozajelitowo lub doustnie preparaty złota) lub jakąkolwiek kombinację csDMARDs, kortykosteroidów (10 mg/dobę) i NLPZ, jeśli schemat leczenia nie był zmieniany do 12. tygodnia. Połączenie csDMARDs z cyklosporyną nie było dozwolone (w celu uniknięcia nadmiernego efektu immunosupresji).
						Adalimumab s.c. w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie.	
<i>ReAlise</i>	Obserwacyjne, jednoramienne	NICE:7/8	do 5 lat	Dorośli chorzy na aktywne RZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na ≥ 1 csDMARDs, stosujący ADA przez co najmniej 3 miesiące (5 wizyt) w ramach badania <i>ReAct</i> .	N=3435 (populacja ogólna) N=711 umiarkowana aktywność RZS	Adalimumab s.c. w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie.	Leczenie dodatkowe: Chorzy mogli kontynuować dotychczasowe leczenie reumatologiczne obejmujące csDMARDs (definiowane jako MTX, LEF, sulfasalazyna, leki antymalaryczne, azatioprynę i podawane pozajelitowo lub doustnie preparaty złota) lub jakąkolwiek kombinację csDMARDs, kortykosteroidów (10 mg/dobę) i NLPZ.
						Adalimumab s.c. w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie.	

3.6.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

Z włączonych do raportu publikacji do badań *ALTARA* i *STAR*, na podstawie, których przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ADA+csDMARDs vs PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, analizie poddano wszystkie kategorie punktów końcowych.

W badaniu *ALTARA* ocena skuteczności ADA stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano zmianę wartości wskaźnika DAS 28 po 12 tyg. dla porównania pateklizumab vs ADA⁴¹. W badaniu *STAR* (publikacja *Furst 2003*) pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena bezpieczeństwa. Skuteczność oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych.

Wyniki badań *ALTARA* i *STAR* dla zbieżnych punktów końcowych nie zostały w niniejszym raporcie poddane metaanalizie m.in. z uwagi na fakt, że okres obserwacji w badaniu *ALTARA* wynosił 12 tygodni, zaś w badaniu *STAR* – 24 tygodnie. W badaniu *STAR* jedynie dla odpowiedzi ACR20/50/70⁴² (dane dla populacji ogółem) przedstawiono wyniki po 12 tygodniach obserwacji. Potencjalnie wyniki te mogły zostać poddane metaanalizie z wynikami badania *ALTARA*, jednak m.in. z uwagi na ograniczoną wiarygodność danych z badania *STAR* dla 12 tygodni (dane odczytane z wykresu) odstąpiono od wykonywania metaanalizy wyników. Szczegółową ocenę homogeniczności badań włączonych do analizy przedstawiono w rozdziale 3.6.4.

W badaniu *ALTARA* wyniki skuteczności przedstawiono dla populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem). W badaniu *STAR* przyjęto, iż jeśli w publikacji nie wskazano inaczej wyniki skuteczności zostały przedstawionej dla populacji ITT (N=318 chorych w grupie badanej i N=318 w grupie

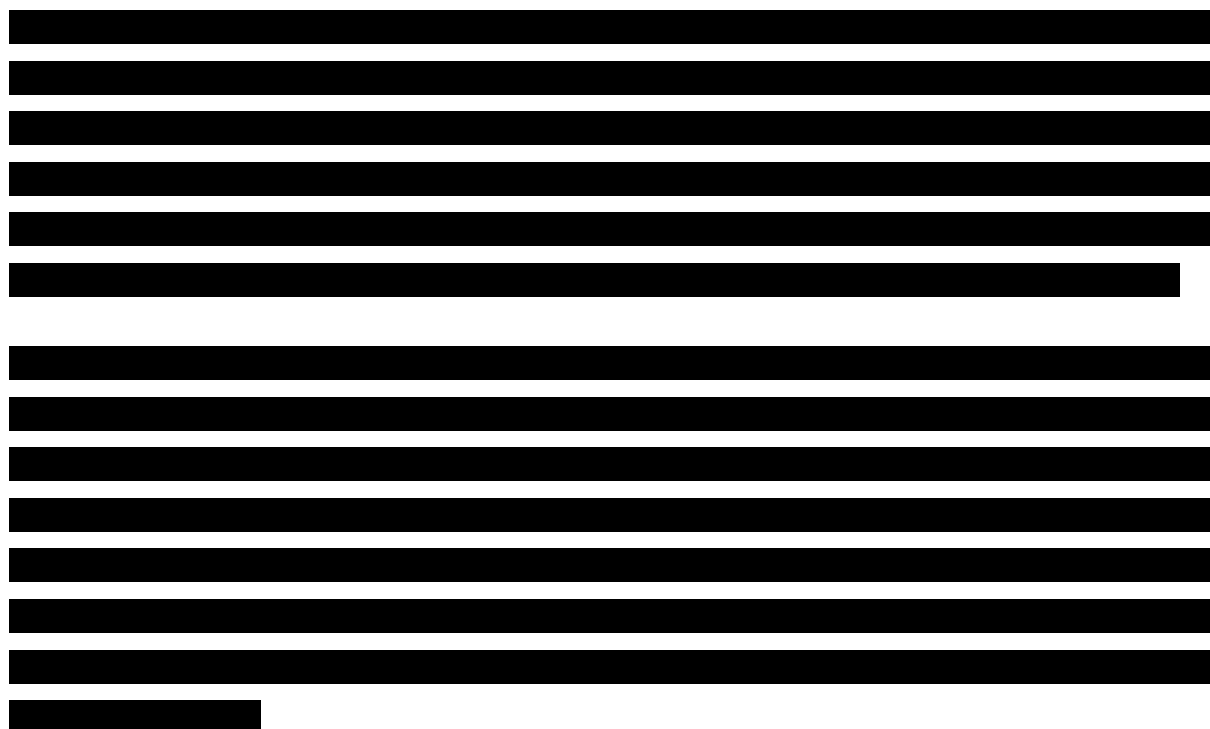
⁴¹ Z uwagi na kryteria włączenia badań klinicznych w II etapie przeglądu systematycznego, w raporcie nie uwzględniono wyników dla grupy chorych stosującej pateklizumab

⁴² ang. *American College of Rheumatology 20/50/70% improvement* – 20/50/70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR

kontrolnej)⁴³. Wyjątek stanowiły dane z publikacji *Pincus 2008*, w której wskazano, iż analizę wyników po 24 tygodniach przedstawiono tylko dla chorych, dla których wykonano pomiary w chwili rozpoczęcia badania i dla których odnotowano wyniki po 24 tygodniach leczenia.

Z badań *DE019*, *Kleinert 2012*, *ReAct* i *ReAlise* analizie poddano tylko punkty końcowe wyszczególnione we wyłącznych do raportu publikacjach do niniejszych badań, przedstawione dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS (wskaźnik DAS 28 $\geq 3,2$ i $\leq 5,1$). Wyniki dla chorych stosujących ADA, z wymienionych badań przedstawiono w ramach analizy uzupełniającej.

W badaniu *DE019* ocena progresji radiograficznej i wyniku HAQ-DI stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.



Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ wskaźnik DAS 28;
- ⊕ odpowiedź ACR;

⁴³ zgodnie z opisem przedstawionym w publikacji *Furst 2003*

-
- ⊗ niska aktywność RZS;
 - ⊗ minimalna aktywność RZS;
 - ⊗ kliniczne remisja RZS;
 - ⊗ obrzęknięte i bolesne stawy;
 - ⊗ wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego i w ocenie lekarza;
 - ⊗ nasilenie bólu;
 - ⊗ CRP
 - ⊗ OB;
 - ⊗ HAQ;
 - ⊗ progresja radiograficzna;
 - ⊗ wynik kwestionariusza FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych);
 - ⊗ wynik kwestionariusza SF-36 (ang. *6-Item Short Form Health Survey* – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia);
 - ⊗ zastosowanie terapii ratującej
 - ⊗ profil bezpieczeństwa.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [22,23]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie punktów końcowych analizowanych w poszczególnych badaniach (Tabela 4) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 5).

Tabela 4.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie <i>ALTARA</i>	Badanie <i>STAR</i>	Badanie <i>DE019</i>	Badanie <i>Kleinert 2012</i>	Badanie <i>ReAct</i>	Badanie <i>ReAlise</i>
Ocena skuteczności						
Wskaźnik DAS 28	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 mies.	Oceniano w czasie 60 mies.	
Odpowiedź ACR20/50/70	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 i 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano po 3.,6.,12.,24.,60 mies. Przedstawiono też dane dla ostatniej obserwacji.	
Niska aktywność RZS	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano po 3.,6.,12.,24.,60 mies. Przedstawiono też dane dla ostatniej obserwacji i dane z obserwacji prowadzonej kiedykolwiek.	
Minimalna aktywność RZS	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Kliniczna remisja choroby	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano po 3.,6.,12.,24.,60 mies. Przedstawiono też dane dla ostatniej obserwacji i dane z obserwacji prowadzonej kiedykolwiek.	
Obrzęknięte stawy	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Bolesne stawy	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie lekarza	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy	Badanie ALTARA	Badanie STAR	Badanie DE019	Badanie Kleinert 2012	Badanie ReAct	Badanie ReAlise
Nasilenie bólu	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
CRP	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
OB	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
HAQ	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 24 tyg.	Oceniano po 12 mies.	Nie oceniano	Oceniano po 3.,6.,12.,24.,36., 48., 60 i 72 mies. Częstość osiągnięcia przez chorych wyniku HAQ <0,5 oceniano po 3.,6.,12.,24., 60 mies. Przedstawiono też dane dla ostatniej obserwacji i dane z obserwacji prowadzonej kiedykolwiek.	
Progresja radiograficzna	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniono po 52 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Wynik kwestionariusza FACIT-F	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 i 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Wynik kwestionariusza SF-36	Nie oceniano	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Terapia ratująca	Nie oceniano	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Profil bezpieczeństwa						
Zgon	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie do 60 mies.	
Działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie do 60 mies.	

Punkt końcowy	Badanie <i>ALTARA</i>	Badanie <i>STAR</i>	Badanie <i>DE019</i>	Badanie <i>Kleinert 2012</i>	Badanie <i>ReAct</i>	Badanie <i>ReAlise</i>
Zdarzenia niepożądane	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie do 60 mies.	
Parametry hematologiczne	Nie oceniano	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Przeciwciała	Nie oceniano	Oceniano w czasie 24 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

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

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena skuteczności			
Wskaźnik DAS 28	<i>ALTARA</i>	W badaniu oceniano zmianę wartości wskaźnika DAS 28(4)-ESR po 12 tyg. względem wartości początkowych i wartość średnią tego wskaźnika w 12 tyg.	<p>Ocena aktywności choroby pozwala określić aktualny stan chorego oraz efektywność zastosowanej przez lekarza farmakoterapii.</p> <p>Wskaźnik DAS 28 stanowi uproszczoną wersję indeksu DAS. Wskaźnik DAS 28 umożliwia dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż pojedynczy pomiar, cechuje się również odpowiednią czułością, która pozwala na ocenę nawet niewielkich zmian w aktywności choroby.</p> <p>Wyróżnia się następujące kategorie aktywności choroby, wyrażane wskaźnikiem DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <2,6 – remisja; ⊗ ≤3,2 – mała aktywność choroby; ⊗ >3,2 i ≤5,1 – umiarkowana aktywność choroby; ⊗ >5,1 pkt. – duża aktywność choroby [3]. <p>Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt [15].</p>
	<i>Kleinert 2012</i>	Aktywność RZS w badaniu oceniano na podstawie wskaźnika DAS 28. Mieści się on w zakresie od 0 do 10 pkt.	
	<i>ReAct/ ReAlise</i>	Oceniano zmianę wskaźnika DAS 28 względem wartości początkowych i wartość średnią tego wskaźnika.	
		Im wyższy wskaźnik DAS 28 tym większa aktywność RZS i mniejsza skuteczność leczenia.	

Punkt końcowy	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź ACR 20/50/70	ALTARA	W badaniu oceniano częstość występowania odpowiedzi ACR 20/50/70.	Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie świadczy o większej skuteczności leczenia.	Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym, ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia. Wykazano również korelację względem zwalidowanej, istotnej klinicznie skali DAS 28 [10]. Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
	STAR	Odpowiedź definiowano odpowiednio, jako poprawę w kryteriach ACR o 20, 50 i 70%. Oceniane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.: ogólna aktywność choroby w ocenie chorego, ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza, natężenie bólu w ocenie chorego, stopień niesprawności, poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB) [13].		
	ReAct/ ReAlise	Odpowiedź definiowano odpowiednio jako poprawę w kryteriach ACR o 20, 50 i 70%.		

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Niska aktywność RZS</p>	<p>Według danych przedstawianych na <i>posterze Burmester 2012</i>, w badaniach <i>ReAct</i> i <i>ReAlise</i> niską aktywność RZS definiowano jako wskaźnik DAS 28 wynoszący <3,2 i jako wskaźnik SDAI wynoszący ≤11.</p>	<p>Im większa częstość występowania niskiej aktywności RZS tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>W wytycznych <i>EMA 2015</i> [12] dotyczących analizy klinicznej leków stosowanych w leczeniu RZS wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest uzyskanie i utrzymanie niskiej aktywności choroby. W wytycznych podkreślono, iż w populacji chorych wykazujących nieskuteczność csDMARDs, osiągnięcie niskiej aktywności choroby (wskaźnik DAS 28 <3,2 według kryteriów EULAR⁴⁴) jest bardziej prawdopodobne niż osiągnięcie remisji i stanowi ważniejszy cel terapii, dlatego też powinno stanowić pierwszorzędkowy punkt końcowy.</p> <p>Wskaźnik DAS 28 stanowi uproszczoną wersję indeksu DAS. Wskaźnik DAS 28 umożliwia dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż pojedynczy pomiar, cechuje się również odpowiednią czułością, która pozwala na ocenę nawet niewielkich zmian w aktywności choroby.</p> <p>Wyróżnia się następujące kategorie aktywności choroby, wyrażane wskaźnikiem DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <2,6 – remisja; ⊗ ≤3,2 – mała aktywność choroby; ⊗ >3,2 i ≤5,1 – umiarkowana aktywność choroby; ⊗ >5,1 pkt. – duża aktywność choroby [3]. <p>Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt [15].</p> <p>Instrumentem służącym do oceny aktywności RZS jest także uproszczony wskaźnik aktywności choroby (SDAI). Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ≤3,3 – remisja; ⊗ ≤11 – mała aktywność choroby; ⊗ >11 i ≤26 – umiarkowana aktywność choroby; ⊗ >26 – duża aktywność choroby [2, 3].

⁴⁴ ang. *The European League against Rheumatism* – Europejska Liga Antyreumatyczna

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Minimalna aktywność RZS	W badaniu <i>ReAct</i> minimalną aktywność RZS definiowano jako wskaźnik DAS 28 wynoszący $\leq 2,85$, spełnienie 5 z 7 kryteriów dotyczących określonych wartości parametrów ocenianych u chorych na RZS (wynik oceny nasilenia bólu ≤ 2 na skali VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa) [0-10 pkt.] liczba obrzękniętych stawów z 28 ≤ 1 , liczba bolesnych stawów z 28 ≤ 1 , wynik kwestionariusza HAQ-DI $\leq 0,5$ [0-3], ogólna ocena aktywności choroby według lekarza $\leq 1,5$ [0-10], ogólna ocena aktywności choroby według chorego ≤ 2 [0-10], OB ≤ 20 mm/godz.) lub jako brak bolesnych bądź obrzękniętych stawów i OB ≤ 10 mm/godz.	Im większa częstość występowania minimalnej aktywności RZS tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji, jaka zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Kliniczna remisja choroby	W badaniach <i>ReAct</i> i <i>ReAlise</i> osiągnięcie przez chorego wskaźnika DAS 28 $< 2,6$, SDAI $\leq 3,3$ i/lub CDAI $\leq 2,8$ oznaczało remisję RZS.	Im większa częstość występowania remisji RZS tym większa skuteczność leczenia.	<p>W wytycznych <i>EMA 2015</i> [12] dotyczących analizy klinicznej leków stosowanych w leczeniu RZS wskazano, iż pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia u chorych na RZS powinna być ocena remisji choroby zgodnie z kryteriami EULAR/ACR lub remisja choroby/niska aktywność choroby zgodnie z kryteriami EULAR.</p> <p>Wskaźnik DAS 28 stanowi uproszczoną wersję indeksu DAS. Wskaźnik DAS 28 umożliwia dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż pojedynczy pomiar, cechuje się również odpowiednią czułością, która pozwala na ocenę nawet niewielkich zmian w aktywności choroby.</p> <p>Kategorie aktywności choroby, wyrażane wskaźnikiem DAS 28 i SDAI opisano powyżej.</p> <p>Kliniczny wskaźnik aktywności choroby (CDAI) obliczany jest jak SDAI tylko nie uwzględnia on CRP.</p> <p>Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ $\leq 2,8$ – remisja; ⊗ ≤ 10 – mała aktywność choroby; ⊗ > 10 i ≤ 22 – umiarkowana aktywność choroby; ⊗ > 22 – duża aktywność choroby [16].
Obrzęknięte stawy	ALTARA W badaniu oceniano zmianę względem wartości początkowych.	Im mniejsza liczba obrzękniętych	

Punkt końcowy		Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	STAR	W badaniu oceniano do 66 stawów. W badaniu oceniano wartość średnią i zmianę względem wartości początkowych.	stawów tym większa skuteczność leczenia.	W wytycznych EMA 2015 [12] dotyczących analizy klinicznej leków stosowanych w leczeniu RZS wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest m.in. remisja obrzęku stawów.
Bolesne stawy	ALTARA	W badaniu oceniano zmianę względem wartości początkowych.	Im mniejsza liczba bolesnych stawów tym większa skuteczność leczenia.	W wytycznych EMA 2015 [12] dotyczących analizy klinicznej leków stosowanych w leczeniu RZS wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest m.in. remisja bólu stawów.
	STAR	W badaniu oceniano do 68 stawów. W badaniu oceniano wartość średnią i zmianę względem wartości początkowych.		
Wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego	ALTARA	Ocena wykonywana przez chorego na podstawie skali analogowej. Wynik w zakresie od 0 do 100. W badaniu oceniano zmianę względem wartości początkowych.	Im niższy wynik tym większa skuteczność leczenia (lepszy stan zdrowia)	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
	STAR	Ocena wykonywana przez chorego na podstawie skali analogowej. 0 definiowano, jako brak choroby aktywnej, a 100 jako chorobę o dużej aktywności. W badaniu oceniano wartość średnią i zmianę względem wartości początkowych.		
Wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie lekarza	ALTARA	Ocena wykonywana przez lekarza na podstawie skali analogowej. Wynik w zakresie od 0 do 100. W badaniu oceniano zmianę względem wartości początkowych.	Im niższy wynik tym większa skuteczność leczenia (lepszy stan zdrowia)	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
	STAR	Ocena wykonywana przez lekarza na podstawie skali analogowej. 0 definiowano, jako brak choroby aktywnej, a 100 jako chorobę o dużej aktywności. W badaniu oceniano wartość średnią i zmianę względem wartości początkowych.		
Nasilenie bólu	ALTARA	Ocena wykonywana była przez chorego na podstawie wizualnej skali analogowej. W badaniu oceniano zmianę względem wartości początkowych.	Im mniejsze nasilenie bólu tym większa	Objawy bólowe uznaje się za kluczowe w przypadku chorych na RZS. Z perspektywy chorego, złagodzenie lub wyeliminowanie bólu stanowi ważniejszy efekt terapeutyczny w porównaniu z

Punkt końcowy	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	STAR	Ocena wykonywana była przez chorego na podstawie wizualnej skali analogowej. 0 definiowano, jako brak bólu, a 100 jako ból o ciężkim stopniu nasilenia. W badaniu oceniano wartość średnią i zmianę względem wartości początkowych.	skuteczność leczenia.	uzyskaniem korzystnych zmian klinicznych w obrazie radiologicznym. Ból wpływa na obniżenie jakości życia chorego, na objawy zmęczenia i zaburzenia poznawcze [9, 32]. W przypadku chorych z RZS za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 11 pkt. w 100 mm skali VAS [18].
CRP	ALTARA	W badaniu oceniano zmianę względem wartości początkowych.	Niższy wynik świadczy o mniejszym nasileniu stanu zapalnego, tj. o większej skuteczności leczenia.	Wartość stężenia białka C-reaktywnego odpowiada zmianom aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów w krótkim okresie czasu [24]. W wytycznych EMA 2015 [12] dotyczących analizy klinicznej leków stosowanych w leczeniu RZS wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest remisja stanu zapalnego. Wartość prawidłowa wynosi < 0,8 mg/dl.
	STAR	W badaniu oceniano wartość średnią i zmianę względem wartości początkowych.		
OB	W badaniu ALTARA oceniano zmianę względem wartości początkowych.		Niższy wynik świadczy o mniejszym nasileniu stanu zapalnego, tj. o większej skuteczności leczenia.	Wartość OB odzwierciedla aktywność choroby w okresie ostatnich kilku tygodni [24].
HAQ	ALTARA	W badaniu oceniano wskaźnik niepełnosprawności w kwestionariuszu oceny zdrowia. Analizowano zmianę względem wartości początkowych.	Wzrost wyniku kwestionariusza HAQ, świadczy o pogorszeniu się sprawności i mniejszej skuteczności leczenia.	Kwestionariusz ten służy do gromadzenia informacji na temat pięciu wymiarów istotnych z punktu widzenia chorego: uniknięcie niepełnosprawności, zmniejszenie bólu i dolegliwości, uniknięcie działań niepożądanych leków, ograniczenie kosztów oraz opóźnienie zgonu [5, 6]. Elementem służącym do oceny stopnia niepełnosprawności w ramach kwestionariusza HAQ jest wskaźnik HAQ-DI. Składa się on z 20 pytań pogrupowanych w osiem kategorii dotyczących
	STAR	W badaniu oceniano wskaźnik niepełnosprawności w kwestionariuszu oceny zdrowia. 0 definiowano jako brak niepełnosprawności a 3 jako brak możliwości wykonywania czynności. W badaniu oceniano wartość średnią i zmianę względem wartości początkowych.		

Punkt końcowy	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	DE019	W badaniu oceniano wskaźnik niepełnosprawności w kwestionariuszu oceny zdrowia. 0 definiowano jako brak niepełnosprawności a 3 jako brak możliwości wykonywania czynności. W badaniu analizowano redukcję wyniku HAQ po 12 miesiącach terapii oraz wynik średni. W abstrakcie konferencyjnym <i>van Vollenhoven 2009</i> wskazano, że średni wynik HAQ dla zdrowej populacji osób wynosi $\leq 0,49$ a dla chorych na RZS $\leq 1,2$.		<p>radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu.</p> <p>Upośledzenie sprawności fizycznej spowodowane jest rozwojem RZS i negatywnie wpływa na zdolność chorego do wykonywania codziennych aktywności. Związane jest z poranną sztywnością stawów, zmniejszeniem produktywności w pracy oraz niezdolnością do pracy [9, 32].</p> <p>.Zmiana wyniku o co najmniej 0,22 j. jest uważana za istotną klinicznie [40].</p> <p>Wynik HAQ-DI $< 0,5$ określany jest jako prawidłowe funkcjonowanie.</p>
Progresja radiograficzna		W badaniu oceniano wskaźnik niepełnosprawności w kwestionariuszu oceny zdrowia. 0 definiowano jako brak niepełnosprawności a 3 jako brak możliwości wykonywania czynności. Analizowano częstość osiągnięcia przez chorych wyniku HAQ $< 0,5$. Analizowano też zmianę wyniku względem wartości początkowych i wynik średni.	Niższy wynik świadczy o mniejszym zniszczeniu strukturalnym stawów, tj. o większej skuteczności leczenia.	<p>Zmiany radiologiczne są prawdopodobnie istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę skuteczności leczenia.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Wynik kwestionariusza FACIT-F</p>	<p>Kwestionariusz FACIT służy do oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych. W przypadku chorych na RZS ważnym elementem jakości życia chorego jest uczucie zmęczenia, dlatego też do jego oceny służy odmiana kwestionariusza FACIT-F.</p> <p>Kwestionariusz FACIT-F składa się z 13 elementów odnoszących się do objawów specyficznych w samodzielnie wykonywanej przez chorego ocenie nasilenia zmęczenia oraz jego wpływu na codzienne aktywności. Każdy z elementów ocenia się dla ostatnich 7 dni w skali od 0 do 4, przy czym 0 oznacza brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 – bardzo silne zmęczenie. Wynik całkowity mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, a wyższy wynik świadczy o silniejszym zmęczeniu u chorego [26].</p> <p>W badaniu STAR (publikacja <i>Yount 2007</i>) oceniano wartość średnią i zmianę względem wartości początkowych.</p>	<p>W publikacji <i>Yount 2007</i> wskazano iż wyższy wynik oznacza mniejsze zmęczenie i większą skuteczność leczenia.</p>	<p>Zmęczenie u chorych na RZS jest często odczuwane wyjątkowo silnie, utrzymując się bez związku z wykonywanymi wcześniej czynnościami. Nieakceptowalne natężenie zmęczenia utrzymuje się u znacznego odsetka chorych, pomimo prowadzonego postępowania terapeutycznego [9, 32].</p> <p>Najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F wynosi 3 punkty.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Kwestionariusz SF-36	<p>SF-36 to krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia. W badaniu STAR oceniano zmianę wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych w zakresie 4 komponentów (tj. zdrowia fizycznego, zdrowia psychicznego, bólu w obrębie ciała i witalności).</p> <p>Pytania zawarte w kwestionariuszu pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia: funkcjonowanie fizyczne; ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego; dolegliwości bólowe; ogólne poczucie zdrowia; witalność; funkcjonowanie społeczne; ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych; poczucie zdrowia psychicznego.</p> <p>Powyższe wskaźniki można sumować w dwie skale – fizyczną oraz psychiczną. Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 ww. wskaźników. Wskaźnik ogólnej jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 wskaźników i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Punktacja została przedstawiona poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wymiar fizyczny jakości życia – wskaźniki: I, II, IV, VIII; maksymalna liczba punktów: 103; ⊗ wymiar psychiczny jakości życia – wskaźniki: III, V, VI, VII; maksymalna liczba punktów: 68; ⊗ indeks ogólnej jakości życia (obejmuje wszystkie wskaźniki) – maksymalna liczba punktów: 171 [33]. 	Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia.	Średnia zmiana komponentu zdrowia fizycznego o co najmniej 5 punktów jest uznawana za istotną klinicznie [40]
Terapia ratująca	W badaniu STAR oceniano częstość zastosowania terapii ratującej w związku z utrzymującą się aktywnością choroby tj. zwiększenie dawki csDMARDs, zwiększenie dawki kortykosteroidów i dodanie nowego leku z grupy csDMARDs.	Im mniejsza częstość stosowania terapii ratującej tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Ocena bezpieczeństwa			

Punkt końcowy	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Profil bezp.	ALTARA	<p>Według Cochrane Handbook [19] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie, czy działanie niepożądane. Zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Zdarzenia przedstawiono zgodnie z klasyfikacją MedDRA (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)).</p> <p>W badaniu analizowano częstość występowania zgonu, działania i ciężkie działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia.</p> <p>Ocena wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych) wersja 3.0</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>STAR</p>		
	<p>ReAct/ ReAlise</p>		

⁴⁵ ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy

3.6.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę dowodów z badań włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE.

Jakość danych z badań na podstawie których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo ADA względem csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej tj.: badania *ALTARA* (publikacja *Kennedy 2014*) i badania *STAR* (publikacja *Furst 2003*) oceniano jako wysoką. Badania *ALTARA* i *STAR* to badania randomizowane, podwójnie zaślepione. Utrata chorych w tych badaniach jest udokumentowana. Dane dotyczące oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa pochodzące publikacji zawierających dodatkowe dane do badania *STAR* (publikacje *Yount 2007*, *Pincus 2008*, *EMA 2004* i *ACBD 2003*) nie zostały uznane za mniej wiarygodne.

W ramach analizy uzupełniającej wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA+csDMARDs u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności przedstawiono w raporcie na podstawie następujących badań klinicznych, w których wyszczególniono dane dla chorych, u których wartość wskaźnika DAS 28 mieściła się w zakresie od $\geq 3,2$ do $\leq 5,1$:

- ⊗ jednoramienne, otwarte badanie *ReAct* oraz obserwacyjne badanie *ReAlise* stanowiące fazę przedłużoną badania *ReAct* (publikacja *Burmester 2008*, abstrakt konferencyjny *Burmester 2012* i ██████████);
- ⊗ randomizowane badanie *DE019* (w badaniu oceniano skuteczność ADA+MTX względem PLC+MTX) (abstrakt konferencyjny *Keystone 2004*, abstrakt konferencyjny *van Vollenhoven 2009* i abstrakt konferencyjny *van Vollenhoven 2010*);
- ⊗ jednoramienne, obserwacyjne badanie *Kleinert 2012*.

Jakość danych z publikacji *Kleinert 2012* oceniano jako niską (badanie obserwacyjne). Jakość danych z jednoramiennego badania *ReAct*, pochodzących z abstraktu konferencyjnego i posteru konferencyjnego *Burmester 2012* oraz z publikacji *Burmester 2008* uznano za bardzo niską (badanie jednoramienne). Jakość danych z badania *ReAlise* (badanie obserwacyjne) pochodzących z abstraktu konferencyjnego i posteru konferencyjnego *Burmester 2012* obniżono do bardzo niskiej. Badanie *DE019* to badanie randomizowane, podwójnie zaślepione. Ponieważ w analizie wykorzystywano z tego badania jedynie dane dla

pojedynczego ramienia przedstawione w ramach abstraktów konferencyjnych, jakość tych danych uznano za średnią.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one do pomiarów efektywności leczenia chorych na RZS, takich jak remisja kliniczna i niska aktywność choroby, odpowiedź ACR, liczba obrzękniętych i tkliwych stawów czy wynik HAQ. Także waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna. Oceniane punkty końcowe są kluczowe we wnioskowaniu na temat zasadności stosowania opiniowanej technologii medycznej w rozpatrywanej populacji chorych.

3.6.4. Ocena homogeniczności

Porównanie ADA vs csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej

Do analizy włączono 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, – badanie *ALTARA* i badanie *STAR*, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ADA+csDMARDs w porównaniu z PLC+csDMARDs.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie, na podstawie, którego porównano badania *ALTARA* i *STAR* pod kątem metodyki, populacji, okresu obserwacji oraz punktów końcowych.

Kryteria włączenia do badania *ALTARA* i *STAR* były zbliżone. Należy jednak zauważyć, iż do badania *ALTARA* włączono chorych z niewystarczającą odpowiedzią na ≥ 1 csDMARDs, ale w publikacji *Kennedy 2014* nie wskazano szczegółowych informacji na temat uprzednio stosowanego leczenia u chorych z analizowanej populacji. W publikacjach do badania *STAR* wskazano natomiast iż co najmniej 2 leki z grupy csDMARDs zastosowano uprzednio u 182 (57,2%) chorych w grupie badanej i u 191 (60,1%) chorych z grupy kontrolnej. Ponadto należy zauważyć, iż liczebność grup w badaniu *STAR* była zdecydowanie większa niż w przypadku badania *ALTARA*.

Badania różniły się także pod kątem leczenia towarzyszącego. W badaniu *ALTARA* z grupy csDMARDs chorzy mogli stosować jedynie leki przeciwmalaryczne, MTX i LEF. W badaniu *STAR* dozwolona była chlorochina, hydroksychlorochina, leflunomid, MTX, preparaty złota,

sulfasalazyna. Ponadto w badaniu *ALTARA* w przeciwieństwie do badania *STAR*, nie przedstawiono szczegółowych danych na temat częstości podawania określonych csDMARDs w czasie trwania badania. Wskazano jedynie, iż MTX stosowało od 84 do 87% chorych. W badaniu *STAR*, MTX stosowało od 56 do 63% chorych.

Okres obserwacji w badaniu *ALTARA* wynosił 12 tygodni, zaś w badaniu *STAR* do 24 tygodni. Punkty końcowe analizowane zarówno w badaniu *ALTARA* jak i *STAR* obejmowały odpowiedź ACR, obrzęknięte i bolesne stawy, wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego i w ocenie lekarza, nasilenie bólu, CRP, HAQ i profil bezpieczeństwa. Należy jednak zauważyć, iż jedynie odpowiedź ACR analizowano w badaniu *STAR* w okresie obserwacji identycznym jak w przypadku badania *ALTARA* (12 tygodni). Wszystkie pozostałe punkty końcowe analizowano w badaniu *STAR* po 24 tygodniach. Dane dotyczące odpowiedzi ACR po 12 tygodniach w badaniu *STAR* przedstawiono jednak jedynie na wykresie. W związku, z czym wiarygodność tych danych jest obarczona niepewnością.

Biorąc pod uwagę wskazane powyżej rozbieżności, uznano, że wyniki badań *ALTARA* i *STAR* nie powinny być ze sobą metaanalizowane.

Szczegółową ocenę homogeniczności przedstawiono poniżej.

Tabela 6.
Ocena homogeniczności badań *ALTARA i STAR*

Cecha		Badanie ALTARA		Badanie STAR		Homogeniczność (TAK/NIE)
Populacja – kryteria włączenia/wykluczenia		Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznanie RZS trwające ≥ 6 mies. (zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku); choroba aktywna (≥ 6 obrzękniętych stawów (z 66) i ≥ 6 bolesnych stawów (z 68), CRP ≥ 10 mg/l w chwili kwalifikacji i w chwili rozpoczęcia badania) niewystarczająca odpowiedź na ≥ 1 csDMARDs (MTX lub LEF); stosowanie csDMARDs podawanych doustnie w chwili włączenia do badania (stabilny schemat przez ≥ 3 mies.); 		Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; aktywne RZS, określone poprzez co najmniej 6 obrzękniętych stawów i co najmniej 9 bolesnych stawów (z wykluczeniem stawów międzypaliczkowych dalszych); RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (według danych wskazanych w dokumencie EMA 2004); spełnienie przez co najmniej 3 miesiące kryteriów ACR zmienionych w 1987 r.; brak właściwej odpowiedzi na standardową terapię przeciwreumatyczną (NLPZ, csDMARDs, kortykosteroidy i/lub analgetyki). 		TAK (zbliżone kryteria włączenia) Należy jednak zauważyć, iż do badania ALTARA włączono chorych z niewystarczającą odpowiedzią na ≥ 1 csDMARDs, ale w publikacji Kennedy 2014 nie wskazano szczegółowych informacji na temat uprzednio stosowanego leczenia u chorych z analizowanej populacji. W publikacjach do badania STAR wskazano natomiast iż co najmniej 2 leki z grupy csDMARDs zastosowano uprzednio u 182 (57,2%) chorych w grupie badanej i u 191 (60,1%) chorych z grupy kontrolnej.
		Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> uprzednia terapia biologiczna RZS; zaburzenia krwiotwórcze w chwili kwalifikacji do badania lub w czasie 3 ostatnich miesięcy; kreatynina $>1,5$ x GGN (górną granicę normy); AIAT, AspAT (ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa; ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa i asparaginianowa) $1,5$ x GGN; pozytywny wynik testu QuantiFeron pod kątem utajnionej lub aktywnej gruźlicy; zakażenie/-a istotne klinicznie; nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem prawidłowo leczonego nieprzerzutowego raka skóry podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego bądź raka szyjki macicy <i>in situ</i>); 		Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> chorzy leczeni przeciwciałami anti-CD4 lub biologicznymi DMARDs; czynne zapalenie stawów inne niż RZS w wywiadzie; czynna listerioza lub mykobakterioza w wywiadzie; poważna infekcja (tj. infekcja wymagająca hospitalizacji, leczenia antybiotykami podawanymi dożylnie w czasie 30 dni przed wizytą kwalifikacyjną, lub stosowanie antybiotyków podawanych doustnie w czasie 14 dni przed wizytą kwalifikującą); 		
Populacja – wspólne dane demograficzne	Liczba chorych	Grupa badana ADA+csDMARDs	Grupa kontrolna PLC+csDMARDs	Grupa badana (ADA+csDMARDs)	Grupa kontrolna (PLC+csDMARDs)	TAK
		85	44	318	318	NIE

Cecha		Badanie <i>ALTARA</i>		Badanie <i>STAR</i>		Homogeniczność (TAK/NIE)
	Liczba mężczyzn, n (%)	17 (20,0)	7 (15,9)	65 (20,4)	66 (20,8)	TAK
	Wiek, średnia (SD) [lata]	50,6 (13,3)	48,8 (14,0)	55,0 (12,8)	55,8 (12,4)	TAK
	Rasa biała, n (%)	48 (56,5)	29 (65,9)	283 (89,0)	273 (85,8)	NIE
Stosowane leczenie		ADA s.c. w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień.	PLC	Adalimumab 40 mg (s.c.) podawany co drugi tydzień	PLC	TAK

Cecha		Badanie <i>ALTARA</i>	Badanie <i>STAR</i>	Homogeniczność (TAK/NIE)
Leczenie towarzyszące		Chorzy kontynuowali stosowanie stabilnego (przez ≥ 3 mies.) schematu terapii RZS, w ramach, której podawano leki przeciwmalaryczne, NLPZ, paracetamol i/lub kortykosteroidy stosowane doustnie (< 10 mg prednizon lub jego ekwiwalentu/dobę). Chorzy kontynuowali w czasie trwania badania także stosowanie MTX lub LEF w stabilnych dawkach zdefiniowanych zgodnie z protokołem.	Chorzy kontynuowali stosowanie standardowej terapii przeciwreumatycznej, która mogła zawierać csDMARDS (chlorochina, hydroksychlorochina, leflunomid, MTX, preparaty złota, sulfasalazynę, lub dowolną kombinacją tych leków), kortykosteroidy w niskiej dawce (dawka równoważna prednizonu ≤ 10 mg/dobę), NLPZ i/lub leki przeciwbólowe.	NIE W badaniu <i>ALTARA</i> z grupy csDMARDS chorzy mogli stosować jedynie leki przeciwmalaryczne, MTX i LEF. W badaniu <i>STAR</i> dozwolona była chlorochina, hydroksychlorochina, leflunomid, MTX, preparaty złota, sulfasalazyna. Ponadto w badaniu <i>ALTARA</i> w przeciwieństwie do badania <i>STAR</i> , nie przedstawiono szczegółowych danych na temat częstości podawania określonych csDMARDS w czasie trwania badania. Wskazano jedynie, iż MTX stosowało od 84 do 87% chorych. W badaniu <i>STAR</i> MTX stosowało od 56 do 63% chorych.
Metodyka badania	Rodzaj badania	RCT, IIA	RCT, IIA	TAK
	Randomizacja	Tak	Tak	TAK
	Zaślepienie	Tak, podwójne	Tak, podwójne	TAK

Cecha		Badanie <i>ALTARA</i>	Badanie <i>STAR</i>	Homogeniczność (TAK/NIE)
	Liczba ośrodków	47	69	TAK
	Ocena w skali Jadad	4/5 (brak szczegółowego opisu metody randomizacji)	3/5 (brak opisu metody randomizacji i metody zaślepienia);	NIE
	Okres obserwacji	ok.12 tygodni (85 dni);	do 24 tygodni	NIE
	Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe analizowane zarówno w badaniu <i>ALTARA</i> jak i <i>STAR</i> obejmują: odpowiedź ACR, obrzęknięte i bolesne stawy, wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego i w ocenie lekarza, nasilenie bólu, CRP, HAQ i profil bezpieczeństwa.</p> <p>Należy jednak zauważyć, iż jedynie odpowiedź ACR analizowano w badaniu <i>STAR</i> w okresie obserwacji identycznym jak w przypadku badania <i>ALTARA</i> (12 tygodni). Wszystkie pozostałe punkty końcowe analizowano po 24 tygodniach.</p> <p>Dane dotyczące odpowiedzi ACR po 12 tygodniach w badaniu <i>STAR</i> przedstawiono jednak jedynie na wykresie. W związku, z czym wiarygodność tych danych jest obarczona niepewnością.</p>		NIE

ADA + csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej

W ramach analizy uzupełniającej wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA+csDMARDs u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności przedstawiono w raporcie na podstawie następujących badań klinicznych, w których wyszczególniono dane dla chorych, u których wartość wskaźnika DAS 28 mieściła się w zakresie od $\geq 3,2$ do $\leq 5,1$:

- ⊕ jednoramienne, otwarte badanie *ReAct* oraz obserwacyjne badanie *ReAlise* stanowiące kontynuację badania *ReAct* (publikacja *Burmester 2008*, abstrakt konferencyjny *Burmester 2012* i [REDACTED]⁴⁶);
- ⊕ randomizowane badanie *DE019* (w badaniu oceniano skuteczność ADA+MTX względem PLC+MTX) (abstrakt konferencyjny *Keystone 2004*, abstrakt konferencyjny *van Vollenhoven 2009* i abstrakt konferencyjny *van Vollenhoven 2010*),
- ⊕ jednoramienne, obserwacyjne badanie *Kleinert 2012*.

Zbieżne punkty końcowe wyszczególnione dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS, stosującej ADA, obejmowały w analizowanych badaniach jedynie:

- ⊕ średnią wartość wskaźnika DAS 28 (badania *ReAct/ReAlise* i *Kleinert 2012*). Z uwagi na różnice m.in. w zakresie okresu obserwacji (60 mies. vs 12 miesięcy) dane te nie zostały poddane metaanalizie;
- ⊕ zmianę wyniku HAQ, średni wynik HAQ i częstość osiągnięcia prawidłowego wyniku HAQ (badania *ReAct/ReAlise* i *DE019*). Z uwagi na różnice m.in. w zakresie interwencji (ADA+csDMARDs vs ADA +MTX) czy metodyki badań (badanie jednoramienne vs randomizowane) dane te nie zostały poddane metaanalizie.

3.6.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ⊗ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [11] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.7).

3.6.6. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań klinicznych *ALTARA*, *STAR* i *DE019* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.6 (Tabela 83).

Dla większości analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego w badaniu *ALTARA* określono jako niskie. Z uwagi brak informacji na temat sposobu przydziału chorych do grup i utajnienia kodu randomizacji, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selekcji uznano za niemożliwe do określenia.

W badaniu *STAR* ryzyko błędu systematycznego związanego z wykluczeniem i związanego z raportowaniem uznano za niskie. Ponieważ dane dotyczące odpowiedzi ACR po 12 tygodniach w badaniu *STAR* przedstawiono jedynie na wykresie oraz dla części punktów końcowych, w publikacjach włączonych do analizy nie wskazano dokładnych danych dla ilu chorych (N) przedstawiono dane, dla tych punktów końcowych ryzyko błędu uznano za wysokie. Ryzyko niemożliwe do określenia wskazano w przypadku błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych w związku z zaślepieniem, błędu związanego ze znajomością interwencji i błędu wynikającego z selekcji.

W badaniu *DE019*, za niemożliwe do określenia wskazano ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych w związku z zaślepieniem, błędu związanego ze znajomością interwencji i błędu wynikającego z selekcji. Ryzyko błędu systematycznego

związanego z wykluczeniem i z raportowaniem uznano za niskie. Ponieważ dane przedstawione w raporcie dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS pochodzą z abstraktów konferencyjnych i dla części punktów końcowych, nie wskazano dokładnych danych dla ilu chorych (N) przedstawiono dane, ryzyko błędu systematycznego uznano za wysokie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Ocena ryzyka błędu systematycznego przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook

Domena	Badanie ALTARA	Ocena ryzyka błędu	Badanie STAR	Ocena ryzyka błędu	Badanie DE019	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	W publikacji wskazano jedynie informację, iż chorych zrandomizowano do grup w stosunku 2:2:1. Nie wskazano dokładnych informacji na temat sposobu przydziału chorych do grup.	Ryzyko niemożliwe do określenia	W publikacji wskazano jedynie informację, iż chorzy byli losowo przydzielani do grupy badanej i kontrolne. Nie wskazano dokładnych informacji na temat sposobu przydziału chorych do grup.	Ryzyko niemożliwe do określenia.	W publikacji wskazano jedynie informację, iż chorych zrandomizowano do grup w stosunku 1:1:1. Nie wskazano dokładnych informacji na temat sposobu przydziału chorych do grup.	Ryzyko niemożliwe do określenia.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia	W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia	W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W publikacji wskazano, że nie było możliwe skonstruowanie strzykawki z PLC odpowiadającej strzykawce z ADA dostarczonej przez wytwórcę. W konsekwencji niezaślepiiony personel medyczny administrował przydzielone leczenie, utrzymując zaślepienie	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie, ale w odnalezionych publikacjach nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zaślepienie, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Badanie ALTARA	Ocena ryzyka błędu	Badanie STAR	Ocena ryzyka błędu	Badanie DE019	Ocena ryzyka błędu
	dla chorych, personelu medycznego prowadzącego ocenę bezpieczeństwa, ocenę stawów i ocenę skuteczności.					
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Ocena większości punktów końcowych została wykonana przez zaślepiiony personel oceniający.</p> <p>Przez chorego w badaniu oceniane były: wskaźnik ogólnego stanu zdrowia, nasilenie bólu. Chorzy w badaniu byli jednak zaślepieni pod kątem przydzielonej interwencji.</p>	Niskie ryzyko błędu	<p>Ocena większości punktów końcowych została wykonana przez badaczy.</p> <p>Przez chorego w badaniu oceniane były: wskaźnik ogólnego stanu zdrowia, nasilenie bólu i wynik kwestionariusza FACIT-F.</p> <p>Brak jest szczegółowych informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki badania.</p>	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak jest szczegółowych informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie).	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie ALTARA	Ocena ryzyka błędu	Badanie STAR	Ocena ryzyka błędu	Badanie DE019	Ocena ryzyka błędu
Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)						
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)						
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu	Dane dotyczące odpowiedzi ACR po 12 tygodniach w badaniu STAR przedstawiono jedynie na wykresie. Dla części punktów końcowych, w publikacjach włączonych do analizy nie wskazano dokładnych danych dla ilu chorych (N)	Wysokie ryzyko błędu	Dane przedstawione w raporcie dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS pochodzą z abstraktów konferencyjnych. Dla części punktów końcowych, nie wskazano dokładnych danych dla ilu chorych (N) przedstawiono dane.	Wysokie ryzyko błędu

Domena	Badanie <i>ALTARA</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>STAR</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>DE019</i>	Ocena ryzyka błędu
			przedstawiono dane.			

3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora na podstawie badań *STAR* i *ALTARA*, przedstawiających dane dla chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny **OR** (ang. *odds ratio* – iloraz szans) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (**CI**, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*).

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

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

Do porównań parametrów ciągłych (np. średnia liczba zarodków) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna

losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

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

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych, gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na przewagę interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego częstość występowania odpowiedzi ACR20 w badaniu *ALTARA* parametr OR wyniósł 4,01 (95% CI: 1,73; 9,32), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ADA+csDMARDs jest ponad 4- krotnie większa niż w grupie kontrolnej. Z kolei wartość parametru RD dla tego punktu końcowego wynosiła 0,31 (95% CI: 0,13; 0,50), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 31% większe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica między grupami jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 4 (95% CI: 2; 8), co oznacza, że należy poddać 4 chorych leczeniu ADA+csDMARDs w porównaniu do PLC+csDMARDs, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi ACR20. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zranienia, parametr OR w badaniu *STAR* wyniósł 0,87 (95% CI: 0,48; 1,58), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej stanowi 87% tej szansy w grupie kontrolnej. Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,01 (95% CI: -0,05; 0,03), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 1% niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest nie istotna statystycznie.

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

3.8. Ocena skuteczności ADA+csDMARDs względem PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej

Skuteczność ADA+csDMARDs względem PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej oceniono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych:

- ⊗ ALTARA (publikacja *Kennedy 2014*);
- ⊗ STAR (publikacje *Furst 2003*, *Yount 2007*, *Pincus 2008*, *EMA 2004* i *ACBD 2003*).

Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ wskaźnik DAS 28;
- ⊗ odpowiedź ACR;
- ⊗ obrzęknięte i bolesne stawy;
- ⊗ wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego i w ocenie lekarza;
- ⊗ nasilenie bólu;
- ⊗ CRP
- ⊗ OB;
- ⊗ HAQ;
- ⊗ wynik kwestionariusza FACIT-F;
- ⊗ wynik kwestionariusza SF-36
- ⊗ zastosowanie terapii ratującej.

Należy zauważyć, iż przedstawione w raporcie wyniki obejmują okres obserwacji wynoszący 12 i 24 tygodnie. Okresy te odpowiadają zalecanym w *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* punktom oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na RZS tj. po 3 i 6 miesiącach⁴⁷.

⁴⁷zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego PL, kryteria wykluczenia chorych obejmują nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem $DAS\ 28 \leq 5,1$ albo $DAS \leq 3,7$, albo $SDAI \leq 26$ oraz nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.8.1. Wskaźnik DAS 28

Wskaźnik DAS 28 umożliwia dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż pojedynczy pomiar, cechuje się również odpowiednią czułością, która pozwala na ocenę nawet niewielkich zmian w aktywności choroby. Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt.

3.8.1.1. Zmiana wartości wskaźnika DAS 28(4)-ESR po 12 tyg. względem wartości początkowych

W badaniu *ALTARA* odnotowano istotnie statystycznie większy wpływ terapii ADA+csDMARDs na zmianę wartości wskaźnika DAS 28(4)-ESR po 12 tyg. względem wartości początkowych, w porównaniu z grupą stosującą PLC+csDMARDs. W obu grupach zmiana wskaźnika była istotna klinicznie.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest $DAS\ 28 \leq 3,2$ albo $DAS \leq 2,4$, albo $SDAI \leq 11$. Miernikiem remisji jest wartość $DAS\ 28 \leq 2,6$ albo $DAS \leq 1,6$, albo $SDAI \leq 3,3$;

Tabela 9.
Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28(4)-ESR po 12 tyg. względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ALTARA (Kennedy 2014)	Zmiana wskaźnika DAS 28(4)-ESR względem wartości początkowych	ok. 12 tyg.	-2,52 (1,43)	84	-1,54 (1,34)	43	-0,98 (-1,48; -0,48)	TAK p=0,0004*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.1.2. Średnia wartość wskaźnika DAS 28(4)-ESR

Po 12 tygodniach terapii średnia wartość wskaźnika DAS 28(4)-ESR w badaniu *ALTARA* była niższa w grupie badanej niż kontrolnej i wynosiła 4,31 w grupie stosującej ADA+csDMARDs oraz 5,26 w grupie otrzymującej PLC+csDMARDs. Średnia aktywność RZS była, zatem niższa w grupie badanej niż kontrolnej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 10.
Średnia wartość wskaźnika DAS 28(4)-ESR w 12 tyg.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ALTARA (Kennedy 2014)	Wskaźnik DAS 28(4)-ESR	ok. 12 tyg.	4,31 (1,46)	84	5,26 (1,44)	43	-0,95 (-1,48; -0,42)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.8.2. Odpowiedź ACR

Odpowiedź definiowana jest odpowiednio jako poprawa w kryteriach ACR o 20, 50 i 70%. Oceniane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.:

- ⊗ ogólna aktywność choroby w ocenie chorego;
- ⊗ ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza;
- ⊗ natężenie bólu w ocenie chorego;
- ⊗ stopień niesprawności;
- ⊗ poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB).

3.8.2.1. Częstość występowania odpowiedzi ACR20

W badaniu *ALTARA* po 12 tygodniach leczenia częstość występowania odpowiedzi ACR20 wynosiła 77,3% w grupie badanej i 45,9% w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Także w badaniu *STAR*, dla ogólnej populacji chorych, zarówno po 12 tygodniach jak i po 24 tygodniach okresu obserwacji wykazano, iż częstość występowania odpowiedzi ACR20 była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej ADA+csDMARDs niż w grupie stosującej PLC+csDMARDs.

W publikacji *Furst 2003* wskazano, że wśród chorych stosujących ADA, odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 zwiększał się od 2. do 8. tygodnia okresu obserwacji i utrzymywał się na poziomie powyżej 50% do 24. tygodnia. W publikacji *ACBD 2003* wskazano, że odpowiedź ACR20 odnotowano w czasie pierwszej wizyty kontrolnej (2. tyg.) u 34% chorych stosujących ADA i jedynie u 9% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie (p-wartość $\leq 0,001$).

W badaniu *STAR* (publikacje *Furst 2003* i *EMA 2004*) dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania odpowiedzi ACR20 po 24 tygodniach leczenia w podgrupach chorych wyróżnionych w zależności od liczby i rodzaju leków z grupy csDMARDs, stosowanych w badaniu w ramach leczenia wspomagającego. We wszystkich analizowanych podgrupach, z wyjątkiem podgrupy chorych stosujących w czasie trwania badania LEF, częstość występowania odpowiedzi ACR20 była większa wśród chorych stosujących ADA+csDMARDs niż wśród chorych otrzymujących PLC+csDMARDs. W publikacji *EMA 2004*

wskazano, że mała częstość występowania odpowiedzi ACR20 w podgrupie chorych stosujących ADA + LEF może być związana z wysokim odsetkiem utraty chorych w tej podgrupie. Istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść badanej interwencji wykazano w badaniu w przypadku podgrupy chorych stosujących 1 lub 2 leki z grupy csDMARDs, podgrupy chorych stosujących MTX, leki przeciwmalaryczne i podgrupy chorych stosujących sulfasalazynę (SUL). W pozostałych przypadkach różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Należy zauważyć, iż w przypadku wyników dotyczących częstości występowania odpowiedzi ACR20, dla których odnotowano między grupami różnice istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji, wartość NNT wynosiła od 3 do 6, co świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania SUL		17 (58,6)	29	8 (24,2)	33	4,43 (1,49; 13,12)	0,34 (0,11; 0,58)	3 (2; 10)	TAK
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania inne csDMARDs np. sole złota, penicylinę		13 (52,0)	25	11 (44,0)	25	1,38 (0,45; 4,20)	0,08 (-0,20; 0,36)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

^dane po 12 tygodniach zostały odczytane z wykresu

^^w publikacji *EMA 2004* wskazano, iż odpowiedź ACR20 wystąpiła u 167 (53,0%) z 315 chorych w grupie badanej i u 110 (34,9%) z 315 chorych w grupie kontrolnej

*w publikacji *EMA 2004* wskazano, iż odpowiedź ACR20 wystąpiła w tej podgrupie chorych odpowiednio u 50,0% z 54 chorych w grupie badanej i u 33,3% z 45 chorych w grupie kontrolnej

**p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.2.2. Częstość występowania odpowiedzi ACR50

W badaniu *ALTARA* po 12 tygodniach częstość występowania odpowiedzi ACR50 wynosiła 57,3% w grupie badanej i 24,3% w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Także w badaniu *STAR*, dla ogólnej populacji chorych, zarówno po 12 tygodniach jak i po 24 tygodniach okresu obserwacji wykazano, iż częstość występowania odpowiedzi ACR50 była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej ADA+csDMARDs niż w grupie stosującej PLC+csDMARDs.

W publikacji *Furst 2003* wskazano, że tak jak w przypadku odpowiedzi ACR20, wśród chorych stosujących ADA, odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 zwiększał się od 2. do 12. tygodnia okresu obserwacji i utrzymywał się na tym poziomie do 24. tygodnia.

W badaniu *STAR* (publikacja *Furst 2003*) dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania odpowiedzi ACR50 po 24 tygodniach leczenia w podgrupach chorych wyróżnionych w zależności od liczby leków z grupy csDMARDs (0,1 lub 2), stosowanych w badaniu w ramach leczenia wspomagającego. We wszystkich analizowanych podgrupach, częstość występowania odpowiedzi ACR50 była istotnie statystycznie większa wśród chorych stosujących ADA+csDMARDs niż wśród chorych otrzymujących PLC+csDMARDs.

Należy zauważyć, iż w przypadku wyników dotyczących częstości występowania odpowiedzi ACR50, dla których odnotowano między grupami różnice istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji, wartość NNT wynosiła od 4 do 6, co świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 12.
Częstość występowania odpowiedzi ACR50

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ALTARA (Kennedy 2014)	Odpowiedź ACR50	Populacja ogółem	12 tyg.	43 (57,3)	75	9 (24,3)	37	4,18 (1,74; 10,07)	0,33 (0,15; 0,51)	4 (2; 7)	TAK p<0,01**
STAR (Furst 2003)*			12 tyg.	84 (26,4)	318	26 (8,2)	318	4,03 (2,51; 6,47)	0,18 (0,13; 0,24)	6 (5; 8)	TAK p≤0,05**
STAR (Furst 2003)			24 tyg.	92 (28,9)	318	36 (11,3)	318	3,19 (2,09; 4,87)	0,18 (0,12; 0,24)	6 (5; 9)	TAK p≤0,001**
STAR (Furst 2003)	Odpowiedź ACR50	Chorzy niestosujący w czasie trwania badania leków z grupy csDMARDs	24 tyg.	15 (26,3)	57	4 (8,3)	48	3,93 (1,21; 12,80)	0,18 (0,04; 0,32)	6 (4; 25)	TAK p≤0,05**
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 1 lek z grupy csDMARDs		57 (31,0)	184	21 (12,2)	172	3,23 (1,86; 5,61)	0,19 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p≤0,001**
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 2 leki z grupy csDMARDs		18 (27,3)	66	9 (10,7)	84	3,13 (1,30; 7,52)	0,17 (0,04; 0,29)	6 (4; 25)	TAK p≤0,01**
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*dane po 12 tygodniach zostały odczytane z wykresu

**p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.2.3. Częstość występowania odpowiedzi ACR70

W badaniu *ALTARA* po 12 tygodniach częstość występowania odpowiedzi ACR70 wynosiła 34,7% w grupie badanej i jedynie 8,1% w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a wartość NNT wynosząca 4 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Także w badaniu *STAR*, dla ogólnej populacji chorych, zarówno po 12 tygodniach jak i po 24 tygodniach okresu obserwacji wykazano, iż częstość występowania odpowiedzi ACR70 była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej ADA+csDMARDs niż w grupie stosującej PLC+csDMARDs.

W publikacji *Furst 2003* wskazano, że istotną statystycznie różnicę między grupami w zakresie odpowiedzi ACR70 na korzyść grupy badanej wykazano już w 2. tygodniu trwania badania.

W badaniu *STAR* (publikacje *Furst 2003*) dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania odpowiedzi ACR70 po 24 tygodniach leczenia w podgrupach chorych wyróżnionych w zależności od liczby leków z grupy csDMARDs (0,1 lub 2), stosowanych w badaniu w ramach leczenia wspomagającego. We wszystkich analizowanych podgrupach, częstość występowania odpowiedzi ACR70 była istotnie statystycznie większa wśród chorych stosujących ADA+csDMARDs niż wśród chorych otrzymujących PLC+csDMARDs.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 13.
Częstość występowania odpowiedzi ACR70

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
ALTARA (Kennedy 2014)	Odpowiedź ACR70	Populacja ogółem	12 tyg.	26 (34,7)	75	3 (8,1)	37	6,01 (1,68; 21,47)	0,27 (0,13; 0,40)	4 (3; 8)	TAK	
STAR (Furst 2003)*			12 tyg.	40 (12,6)	318	9 (2,8)	318	4,94 (2,35; 10,36)	0,10 (0,06; 0,14)	10 (8; 17)	TAK p≤0,05**	
STAR (Furst 2003)			24 tyg.	47 (14,8)	318	11 (3,5)	318	4,84 (2,46; 9,52)	0,11 (0,07; 0,16)	10 (7; 15)	TAK p≤0,001**	
STAR (Furst 2003)		Chorzy niestosujący w czasie trwania badania leków z grupy csDMARDs	24 tyg.		10 (17,5)	57	1 (2,1)	48	10,00 (1,23; 81,26)	0,15 (0,05; 0,26)	7 (4; 20)	TAK p≤0,01**
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 1 lek z grupy csDMARDs			30 (16,3)	184	9 (5,2)	172	3,53 (1,62; 7,67)	0,11 (0,05; 0,17)	10 (6; 20)	TAK p≤0,001**
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 2 leki z grupy csDMARDs			6 (9,1)	66	0 (0,0)	84	10,50 (2,04; 54,13)	0,09 (0,02; 0,16)	12 (7; 50)	TAK p≤0,01**
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna												

*dane po 12 tygodniach zostały odczytane z wykresu

**p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.3. Obrzęknięte i bolesne stawy

W badaniu *STAR* obrzęk stawów oceniano w przypadku 66 stawów. Ocenę bólu wykonano dla 68 stawów. Im mniejsza liczba bolesnych i obrzękniętych stawów tym większa skuteczność leczenia.

3.8.3.1. Liczba obrzękniętych stawów

Według danych przedstawionych w publikacji *Pincus 2008*, w badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia średnia liczba obrzękniętych stawów była mniejsza w grupie badanej niż kontrolnej i wynosiła odpowiednio 7,4 i 10,3. Z uwagi na brak informacji dotyczących SD i liczby chorych dla których przedstawiono dane, wskazanie czy różnica między grupami była istotna statystycznie nie było możliwe.

Poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 14.
Średnia liczba obrzękniętych stawów po 24 tygodniach leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
STAR (Pincus 2008)	Liczba obrzękniętych stawów	24 tyg.	7,4 (b/d)	b/d	10,3 (b/d)	b/d	-2,9 (n/o)	n/o
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.8.3.2. Liczba bolesnych stawów

Według danych przedstawionych w publikacji *Pincus 2008*, w badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia średnia liczba bolesnych stawów była mniejsza w grupie badanej niż kontrolnej i wynosiła odpowiednio 6,7 i 9,8. Z uwagi na brak informacji dotyczących SD i liczby chorych dla których przedstawiono dane, wskazanie czy różnica między grupami była istotna statystycznie nie było możliwe.

Poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 15.
Średnia liczba bolesnych stawów po 24 tygodniach leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
STAR (Pincus 2008)	Liczba bolesnych stawów	24 tyg.	6,7 (b/d)	b/d	9,8 (b/d)	b/d	-3,1 (n/o)	n/o
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.8.3.3. Zmiana liczby obrzękniętych stawów względem wartości początkowych

Zarówno po 12 tygodniach okresu obserwacji w badaniu *ALTARA*, jak i po 24 tygodniach obserwacji w badaniu *STAR*, średnia zmiana liczby obrzękniętych stawów względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej ADA+csDMARDs niż w grupie otrzymującej PLC+csDMARDs (odpowiednio około 10 w grupie badanej i około 6 w grupie kontrolnej).

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 16.
Średnia zmiana liczby obrzękniętych stawów względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ALTARA (Kennedy 2014)	Zmiana liczby obrzękniętych stawów względem wartości początkowych	ok. 12 tyg.	-10,4 (b/d)	84	-6,1 (b/d)	43	-4,3 (n/o)	TAK p<0,01*
STAR (ACBD 2003)		24 tyg.	-10 (11)	318	-6 (9)	318	-4,00 (-5,56; -2,44)	TAK p≤0,001*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.3.4. Zmiana liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych

Po 12 tygodniach okresu obserwacji w badaniu *ALTARA* średnia zmiana liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych wynosiła 16,3 w grupie badanej i 9,8 w grupie kontrolnej. Z uwagi na brak danych dotyczących SD, samodzielne obliczenie 95% CI dla parametru MD nie było możliwe, jednak według p-wartości wskazanej przez autorów publikacji różnica między grupami była istotna statystycznie.

Także po 24 tygodniach obserwacji w badaniu *STAR*, średnia zmiana liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej ADA+csDMARDs niż w grupie otrzymującej PLC+csDMARDs.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 17.
Średnia zmiana liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ALTARA (Kennedy 2014)	Zmiana liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych	ok. 12 tyg.	-16,3 (b/d)	84	-9,8 (b/d)	43	-6,5 (n/o)	TAK p<0,01*
STAR (ACBD 2003)		24 tyg.	-14 (14)	318	-9 (13)	318	-5,00 (-7,10; -2,90)	TAK p≤0,001*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.4. Ogólny stan zdrowia

Ocena wykonywana przez chorego lub lekarza na podstawie skali analogowej, na której wynik 0 oznacza brak choroby aktywnej, a 100 chorobę o dużej aktywności.

3.8.4.1. Średni wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego

Według danych przedstawionych w publikacji *Pincus 2008*, w badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia średni wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego był mniejszy w grupie badanej niż kontrolnej i wynosił odpowiednio 3,0 i 4,3. Z uwagi na brak informacji dotyczących SD i liczby chorych dla których przedstawiono dane, wskazanie czy różnica między grupami była istotna statystycznie nie było możliwe.

Poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 18.
Średni wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego po 24 tygodniach leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
STAR (Pincus 2008)	Wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego	24 tyg.	3,0 (b/d)	b/d	4,3 (b/d)	b/d	-1,3 (n/o)	n/o
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.8.4.2. Średni wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie lekarza

Według danych przedstawionych w publikacji *Pincus 2008*, w badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia średni wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie lekarza był mniejszy w grupie badanej niż kontrolnej i wynosił odpowiednio 2,9 i 4,1. Z uwagi na brak informacji dotyczących SD i liczby chorych dla których przedstawiono dane, wskazanie czy różnica między grupami była istotna statystycznie nie było możliwe.

Poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 19.
Średni wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie lekarza po 24 tygodniach leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
STAR (Pincus 2008)	Wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie lekarza	24 tyg.	2,9 (b/d)	b/d	4,1 (b/d)	b/d	-1,2 (n/o)	n/o
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.8.4.3. Zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez chorego

W badaniu *ALTARA* średnia zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez chorego, po około 12 tygodniach wynosiła 37,0 w grupie badanej i 24,0 w grupie kontrolnej. Według p-wartości wskazanej przez autorów publikacji różnica między grupami była istotna statystycznie.

Po 24 tygodniach obserwacji w badaniu *STAR*, odnotowana średnia zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez chorego, także była większa w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 24 vs 9), a różnica między grupami była znamienne statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 20.
Średnia zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez chorego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez chorego [VAS mm]	ok. 12 tyg.	-37,0 (b/d)	84	-24,0 (b/d)	43	-13,0 (n/o)	TAK p<0,01*
<i>STAR (ACBD 2003)</i>	Zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez chorego	24 tyg.	-24 (27)	318	-9 (28)	318	-15,00 (-19,28; -10,72)	TAK p≤0,001*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.4.4. Zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez lekarza

W badaniu *ALTARA* średnia zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez lekarza, po około 12 tygodniach wynosiła około 34 w grupie badanej i około 23 w grupie kontrolnej. Według p-wartości wskazanej przez autorów publikacji różnica między grupami była istotna statystycznie.

Po 24 tygodniach obserwacji w badaniu *STAR*, odnotowana średnia zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez lekarza, także była większa w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 32 vs 18), a różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 21.
Średnia zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez lekarza

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez lekarza [VAS mm]	ok. 12 tyg.	-34,1 (b/d)	84	-23,2 (b/d)	43	-10,9 (n/o)	TAK p<0,01*
<i>STAR (ACBD 2003)</i>	Zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez lekarza	24 tyg.	-32 (24)	318	-18 (24)	318	-14,00 (-17,73; -10,27)	TAK p≤0,001*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.5. Nasilenie bólu

Objawy bólowe uznaje się za kluczowe w przypadku chorych na RZS. Z perspektywy chorego, złagodzenie lub wyeliminowanie bólu stanowi ważny efekt terapeutyczny. W badaniach *STAR* i *ALTARA* ocena wykonywana była przez chorego na podstawie wizualnej skali analogowej. Wynik 0 definiowano jako brak bólu, a 100 jako ból o ciężkim stopniu nasilenia. W przypadku chorych z RZS za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 11 pkt.

3.8.5.1. Średnie nasilenie bólu

Według danych przedstawionych w publikacji *Pincus 2008*, w badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia średnie nasilenie bólu było mniejsze w grupie badanej niż kontrolnej i wynosiło odpowiednio 3,2 i 4,6. Z uwagi na brak informacji dotyczących SD i liczby chorych dla których przedstawiono dane, wskazanie czy różnica między grupami była istotna statystycznie nie było możliwe.

Poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 22.
Średnie nasilenie bólu po 24 tygodniach leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
STAR (Pincus 2008)	Nasilenie bólu	24 tyg.	3,2 (b/d)	b/d	4,6 (b/d)	b/d	-1,4 (n/o)	n/o
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.8.5.2. Zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych

W badaniu *ALTARA* średnia zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych, po około 12 tygodniach wynosiła 33,5 w grupie badanej i około 21,6 w grupie kontrolnej. Według p-wartości wskazanej przez autorów publikacji różnica między grupami była istotna statystycznie.

Po 24 tygodniach obserwacji w badaniu *STAR*, odnotowana średnia zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych także była większa w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 23 vs 9, a różnica między grupami była znamienna statystycznie).

W obu badaniach średnia zmiana nasilenia bólu w grupie badanej była istotna klinicznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 23.
Średnia zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ALTARA (Kennedy 2014)	Zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych [VAS]	ok. 12 tyg.	-33,5 (b/d)	84	-21,6 (b/d)	43	-11,9 (n/o)	TAK p<0,01*
STAR (ACBD 2003)	Zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych	24 tyg.	-23 (29)	318	-9 (29)	318	-14,00 (-18,51; -9,49)	TAK p≤0,001*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.6. Stężenie CPR

Wartość stężenia białka C-reaktywnego odpowiada zmianom aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów w krótkim okresie czasu. Niższy wynik świadczy o mniejszym nasileniu stanu zapalnego, tj. o większej skuteczności leczenia. Wartość prawidłowa wynosi < 0,8 mg/dl.

3.8.6.1. Średnie stężenie CRP

Według danych przedstawionych w publikacji *Pincus 2008*, w badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia średnie stężenie CRP było mniejsze w grupie badanej niż kontrolnej i wynosiło odpowiednio 9,9 i 13,6. Z uwagi na brak informacji dotyczących SD i liczby chorych dla których przedstawiono dane, wskazanie czy różnica między grupami była istotna statystycznie nie było możliwe.

Poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 24.
Średnie stężenie CRP po 24 tygodniach leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
STAR (Pincus 2008)	Stężenie CRP	24 tyg.	9,9 (b/d)	b/d	13,6 (b/d)	b/d	-3,7 (n/o)	n/o
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.8.6.2. Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych

W badaniu *ALTARA* średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych, po około 12 tygodniach wynosiła 1,2 w grupie badanej i jedynie 0,3 w grupie kontrolnej. Według p-wartości wskazanej przez autorów publikacji różnica między grupami była istotna statystycznie.

Po 24 tygodniach obserwacji w badaniu *STAR*, odnotowana średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych także była większa w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 5 vs 2), a różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 25.
Średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ALTARA (Kennedy 2014)	Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych	ok. 12 tyg.	-1,2 (b/d)	84	0,3 (b/d)	43	-1,5 (n/o)	TAK p<0,01*
STAR (ACBD 2003)		24 tyg.	-5 (18)	318	-2 (17)	318	-3,00 (-5,72; -0,28)	TAK p≤0,01*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.7. Zmiana OB względem wartości początkowych

Wartość OB odzwierciedla aktywność choroby w okresie ostatnich kilku tygodni. Niższy wynik świadczy o mniejszym nasileniu stanu zapalnego, tj. o większej skuteczności leczenia.

W badaniu *ALTARA* po ok. 12 tygodniach średnia zmiana OB względem wartości początkowych, wynosiła około 23 w grupie badanej i około 15 w grupie kontrolnej. Z uwagi na brak danych dotyczących SD, samodzielne obliczenie 95% CI dla parametru MD nie było możliwe, jednak według p-wartości wskazanej przez autorów publikacji różnica między grupami była istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 26.
Średnia zmiana OB względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ALTARA (Kennedy 2014)	Zmiana OB względem wartości początkowych	ok. 12 tyg.	-22,9 (b/d)	84	-14,7 (b/d)	43	-8,2 (n/o)	TAK p=0,04*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.8. Wynik HAQ

Kwestionariusz HAQ służy do gromadzenia informacji na temat pięciu wymiarów istotnych z punktu widzenia chorego: uniknięcie niepełnosprawności, zmniejszenie bólu i dolegliwości, uniknięcie działań niepożądanych leków, ograniczenie kosztów oraz opóźnienie zgonu. Elementem służącym do oceny stopnia niepełnosprawności w ramach kwestionariusza HAQ jest wskaźnik HAQ-DI. Wzrost wyniku kwestionariusza HAQ, świadczy o pogorszeniu się sprawności i mniejszej skuteczności leczenia. Zmiana wyniku o co najmniej 0,22 pkt. jest uważana za istotną klinicznie. Wynik HAQ-DI <0,5 określany jest jako prawidłowe funkcjonowanie.

3.8.8.1. Średni wynik HAQ

Według danych przedstawionych w publikacji *Pincus 2008*, w badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia średni wynik HAQ był mniejszy w grupie badanej niż kontrolnej i wynosił odpowiednio 0,9 i 1,2. Z uwagi na brak informacji dotyczących SD i liczby chorych dla których przedstawiono dane, wskazanie czy różnica między grupami była istotna statystycznie nie było możliwe.

Poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 27.
Średni wynik HAQ po 24 tygodniach leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
STAR (Pincus 2008)	Wynik HAQ	24 tyg.	0,9 (b/d)	b/d	1,2 (b/d)	b/d	-0,3 (n/o)	n/o
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.8.8.2. Zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych

W badaniu *ALTARA* po ok. 12 tygodniach obserwacji, średnia zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych, wynosiła 0,8 w grupie badanej i 0,3 w grupie kontrolnej. Według p-wartości wskazanej przez autorów publikacji różnica między grupami była istotna statystycznie.

W badaniu *STAR* po 24 tygodniach obserwacji, średnia zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych także była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej i wynosiła odpowiednio 0,51 i 0,26.

Zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych w grupie badanej w obu badaniach była istotna klinicznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 28.
Średnia zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ALTARA (Kennedy 2014)	Zmiana wyniku HAQ-DI względem wartości początkowych	ok. 12 tyg.	-0,8 (b/d)	84	-0,3 (b/d)	43	-0,5 (n/o)	TAK p<0,01*
STAR (EMA 2004)	Zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych	24 tyg.	-0,51 (0,56)	312	-0,26 (0,48)	314	-0,25 (-0,33; -0,17)	TAK p≤0,001*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.9. Wynik kwestionariusza FACIT -F

Kwestionariusz FACIT służy do oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych. W przypadku chorych na RZS ważnym elementem jakości życia chorego jest uczucie zmęczenia, dlatego też do jego oceny służy odmiana kwestionariusza FACIT-F. Zmęczenie u chorych na RZS jest często odczuwane wyjątkowo silnie, utrzymując się bez związku z wykonywanymi wcześniej czynnościami. Najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku na skali FACIT-F wynosi 3 punkty.

3.8.9.1. Średni wynik kwestionariusza FACIT -F

W badaniu *STAR*, zarówno po 12 tygodniach obserwacji jak i po 24 tygodniach, średni wynik kwestionariusza FACIT-F był o około 4 punkty większy w grupie stosującej ADA+csDMARDs niż w grupie kontrolnej. Oznacza to, iż w grupie badanej odnotowano mniejszą męczliwość mierzoną w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami zarówno po 12 tygodniach obserwacji jak i po 24 tygodniach była istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 29.
Średni wynik kwestionariusza FACIT-F

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
STAR (Yount 2007)	Wynik kwestionariusza FACIT-F	12 tyg.	36,2 (10,8)*	301	32,5 (11,7)**	294	3,70 (1,89; 5,51)	TAK p< 0,001 [^]
		24 tyg.	36,7 (10,7)***	290	32,7 (11,4) [^]	286	4,00 (2,19; 5,81)	TAK p< 0,001 [^]
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wynik po dostosowaniu, obliczony z zastosowaniem modelu efektów mieszanych: 36,8; p-wartość <0,001 dla porównania z grupą kontrolną

**wynik po dostosowaniu, obliczony z zastosowaniem modelu efektów mieszanych: 32,9

*** wynik po dostosowaniu, obliczony z zastosowaniem modelu efektów mieszanych: 36,8; p-wartość <0,001 dla porównania z grupą kontrolną

[^]wynik po dostosowaniu, obliczony z zastosowaniem modelu efektów mieszanych: 33,1

[^]p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.9.2. Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F względem wartości początkowych

Po 24 tygodniach zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F była większa w grupie badanej niż kontrolnej i wynosiła odpowiednio około 6 punktów i około 3 punkty. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F wynosi 3 punkty. W badaniu *STAR* po 24 tygodniach w grupie badanej odnotowano zatem istotną klinicznie poprawę wyniku kwestionariusza FACIT-F.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 30.
Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
STAR (Yount 2007)	Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F względem wartości początkowych [^]	24 tyg.	5,93 (b/d)	290	3,37 (b/d)	286	2,56 (n/o)	TAK p<0,001*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

[^]w publikacji ACBD 2003 wskazano wartość średnią (SD) dla zmiany wyniku kwestionariusza FACIT, wynoszącą 7 (10) w grupie badanej i 3 (9) w grupie kontrolnej

3.8.10. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych

SF-36 to krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia. W badaniu *STAR* oceniano zmianę wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych w zakresie 4 komponentów (tj. zdrowia fizycznego, zdrowia psychicznego, bólu w obrębie ciała i witalności). Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Średnia zmiana komponentu zdrowia fizycznego o co najmniej 5 punktów jest uznawana za istotną klinicznie.

W badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych w zakresie wszystkich 4 ocenianych komponentów (tj. zdrowia fizycznego, zdrowia psychicznego, bólu w obrębie ciała i witalności) była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 31.
Średnia zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych								
STAR (ACBD 2003)	Komponent zdrowia fizycznego	24 tyg.	8 (9)	318	4 (9)	318	4,00 (2,60; 5,40)	TAK p≤0,001*
	Komponent zdrowia psychicznego		4 (11)		2 (9)		2,00 (0,44; 3,56)	TAK p≤0,05*
	Ból w obrębie ciała		20 (23)		11 (20)		9,00 (5,65; 12,35)	TAK p≤0,001*
	Witalność		16 (22)		8 (20)		8,00 (4,73; 11,27)	TAK p≤0,001*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.8.11. Zastosowanie terapii ratującej

W badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia, w związku z utrzymującą się aktywnością choroby terapię ratującą ogółem zastosowano u 24 (7,5%) chorych w grupie badanej oraz u 42 (13,2%) chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Zwiększenie dawki csDMARDs, zwiększenie dawki kortykosteroidów i dodanie nowego leku z grupy csDMARDs odnotowano częściej w przypadku grupy kontrolnej niż badanej, ale różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe

Tabela 32.

Częstość zastosowania terapii ratującej w związku z utrzymującą się aktywnością choroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
STAR (Furst 2003)	Terapia ratująca ogółem	24 tyg.	24 (7,5)*	318	42 (13,2)*	318	0,54 (0,32; 0,91)	-0,06 (-0,10; -0,01)	17 (10; 100)	TAK
	Zwiększenie dawki csDMARDs		6 (1,9)		14 (4,4)		0,42 (0,16; 1,10)	-0,03 (-0,05; 0,002)	n/d	NIE
	Zwiększenie dawki kortykosteroidów		14 (4,4)		20 (6,3)		0,69 (0,34; 1,38)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	Dodanie nowego leku z grupy csDMARDs		3 (0,9)		8 (2,5)		0,37 (0,10; 1,40)	-0,02 (-0,04; 0,005)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w publikacji wskazano odpowiednio 7,3% w grupie badanej i 13,3% w grupie kontrolnej. Dla przyjętej wartości N, nie odnaleziono wartości n odpowiadającej odsetkom wskazanym w publikacji. Z związku z powyższym wskazano wartości n pozwalające uzyskać zbliżone odsetki do przedstawionych w publikacji (negatywny punkt końcowy dlatego też wskazano konserwatywnie możliwie największy odsetek w grupie badanej i najmniejszy w grupie kontrolnej)

3.9. Ocena bezpieczeństwa ADA+csDMARDs względem PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej

Bezpieczeństwo ADA+csDMARDs względem PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej oceniono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych:

- ⊗ ALTARA (publikacja *Kennedy 2014*);
- ⊗ STAR (publikacja *Furst 2003*).

Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ zgon;
- ⊗ ciężkie działania niepożądane;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zmiana parametrów hematologicznych;
- ⊗ przeciwciała.

Według Cochrane Handbook [19] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.9.1. Zgon

W badaniu *ALTARA* nie odnotowano wystąpienia przypadku zgonu w żadnej z grup. W badaniu *STAR* odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie badanej. W grupie kontrolnej nie wykazano żadnego przypadku zgonu. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 33.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
ALTARA (Kennedy 2014)	Zgon w czasie trwania leczenia	ok. 12 tyg.	0 (0,0)	85	0 (0,0)	43	Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	NIE
STAR (Furst 2003)	Zgon	24 tyg.	1 (0,3)*	318	0 (0,0)	318	7,39 (0,15; 372,38)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*u 70-letniego mężczyzny, który otrzymywał jednocześnie MTX i prednizon, doszło do rozwoju płuca 12 dni po pierwszej iniekcji ADA. Chory zmarł po 16 dniach z powodu wtórnego zakażenia paciorkowcami (martwicze zapalenie powięzi) w miejscu zmian powstałych w skutek rozwoju płuca

3.9.2. Działania niepożądane

W badaniu *ALTARA* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia ogółem oraz działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia w ciągu 24 godzin od podania leku.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 34.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
ALTARA (Kennedy 2014)	Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	ok. 12 tyg.	26 (30,6)	85	10 (23,3)	43	1,45 (0,62; 3,38)	0,07 (-0,09; 0,23)	NIE
	Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia w ciągu 24 godzin od podania leku	ok. 12 tyg.	12 (14,1)	85	5 (11,6)	43	1,25 (0,41; 3,81)	0,02 (-0,10; 0,15)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.3. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *ALTARA* nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia ogółem oraz częstości występowania gruźlicy płucnej i limfopenii.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 35.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Ciężkie działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	ok. 12 tyg.	2 (2,4)	85	0 (0,0)	43	4,56 (0,24; 86,81)	0,02 (-0,02; 0,07)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Limfopenia	ok. 12 tyg.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,51 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Gruźlica płucna	ok. 12 tyg.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,51 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.4. Ciężkie zdarzenie niepożądane

W badaniu *ALTARA* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 chorych stosujących ADA i u 1 chorego w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Również w badaniu *STAR* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w ogólnej populacji chorych. W przypadku analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę stosowanych w czasie trwania badania leków z grupy csDMARDs, wskazano, iż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w przypadku chorych stosujący w czasie trwania badania 2 leki z grupy csDMARDs, występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej.

W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zakażeń ogółem zarówno w badaniu *ALTARA* jak i badaniu *STAR*, nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 36.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ALTARA (Kennedy 2014)	Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	Populacja ogółem	ok. 12 tyg.	3 (3,5)	85	1 (2,3)	43	1,54 (0,16; 15,23)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
STAR (Furst 2003)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Populacja ogółem	24 tyg.	17 (5,3)	318	22 (6,9)	318	0,76 (0,40; 1,46)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
STAR (Furst 2003)		Chorzy niestosujący w czasie trwania badania leków z grupy csDMARDs	24 tyg.	3 (5,3)	57	2 (4,2)	48	1,28 (0,20; 7,98)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
STAR (Furst 2003)		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 1 lek z grupy csDMARDs	24 tyg.	12 (6,5)	184	13 (7,6)	172	0,85 (0,38; 1,93)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
STAR (Furst 2003)		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 2 leki z grupy csDMARDs	24 tyg.	1 (1,5)	66	7 (8,3)	84	0,17 (0,02; 1,41)	-0,07 (-0,13; -0,002)	15 (8; 500)	TAK
ALTARA (Kennedy 2014)		Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia w ciągu 24 godzin od podania leku	Populacja ogółem	ok. 12 tyg.	0 (0,0)	85	0 (0,0)	43	Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ALTARA (Kennedy 2014)	Ciężkie zakażenia powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	Populacja ogółem	ok. 12 tyg.	2 (2,4)	85	0 (0,0)	43	4,56 (0,24; 86,81)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
STAR (Furst 2003)	Ciężkie zakażenie ogółem	Populacja ogółem*	24 tyg.	4 (1,3)**	318	6 (1,9)***	318	0,66 (0,19; 2,37)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
STAR (Furst 2003)		Chorzy niestosujący w czasie trwania badania leków z grupy csDMARDs	24 tyg.	0 (0,0)	57	0 (0,0)	48	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
STAR (Furst 2003)		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 1 lek z grupy csDMARDs	24 tyg.	3 (1,6)	184	3 (1,7)	172	0,93 (0,19; 4,69)	-0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
STAR (Furst 2003)		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 2 leki z grupy csDMARDs	24 tyg.	0 (0,0)	66	3 (3,6)	84	0,16 (0,02; 1,62)	-0,04 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
STAR (Furst 2003)											
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*definiowano jako wymagające podania dożylnie antybiotyków lub hospitalizacji. Po dostosowaniu pod względem czasu, ciężkie zakażenia wystąpiły w badaniu u 0,028 chorych/pacjentolata w grupie badanej i u 0,043 chorych/pacjentolata w grupie kontrolnej

**w tym 2 przypadki zapalenia wyrostka robaczkowego i 1 przypadek półpaśca z wtórnym zakażeniem paciorkowcami i 1 przypadek infekcji w obrębie stopy

***w tym 2 przypadki zapalenia płuc, 2 przypadki zapalenia oskrzeli, 1 przypadek ropnia i 1 zapalenia jelita grubego wywołanego przez bakterię *Clostridium difficile*

3.9.5. Zdarzenia niepożądane

3.9.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W publikacji *Kennedy 2014* (badanie *ALTARA*) przedstawiono tylko zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 3\%$ chorych w którejś z grup. W badaniu *STAR* (publikacja *Furst 2003*) wskazano zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ chorych w którejś z grup.

W badaniu *ALTARA* i badaniu *STAR* odnotowane zdarzenia niepożądane miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zarówno w badaniu *ALTARA* jak i w badaniu *STAR* nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (także w przypadku analizy w podgrupach wyszczególnionych w zależności od liczby csDMARDs stosowanych w ramach leczenia wspomagającego w badaniu *STAR*).

Zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia (w tym ≥ 3 . stopniu nasilenia) lub zagrażające życiu oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania leku badanego lub wycofania chorego z badania, również występowały w analizowanych badaniach ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej. Jedynie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia w ciągu 24 godzin od podania leku w badaniu *ALTARA* występowały częściej w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 31,8% vs 14,0%), a różnica między grupami była w tym przypadku istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 37.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem											
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	Populacja ogółem	ok. 12 tyg.	65 (76,5)	85	31 (72,1)	43	1,26 (0,55; 2,90)	0,04 (-0,12; 0,21)	n/d	NIE
<i>STAR (Furst 2003)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	Populacja ogółem	24 tyg.	275 (86,5)	318	263 (82,7)	318	1,34 (0,87; 2,06)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
		Chorzy niestosujący w czasie trwania badania leków z grupy csDMARDs	24 tyg.	46 (80,7)	57	36 (75,0)	48	1,39 (0,55; 3,52)	0,06 (-0,10; 0,22)	n/d	NIE
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 1 lek z grupy csDMARDs	24 tyg.	166 (90,2)	184	145 (84,3)	172	1,72 (0,91; 3,25)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 2 leki z grupy csDMARDs	24 tyg.	54 (81,8)	66	72 (85,7)	84	0,75 (0,31; 1,80)	-0,04 (-0,16; 0,08)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia lub zagrażające życiu	Populacja ogółem	24 tyg.	38 (11,9)	318	49 (15,4)	318	0,75 (0,47; 1,17)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
		Chorzy niestosujący w czasie trwania badania leków z grupy csDMARDs	24 tyg.	7 (12,3)	57	7 (14,6)	48	0,82 (0,27; 2,53)	-0,02 (-0,15; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 1 lek z grupy csDMARDs	24 tyg.	23 (12,5)	184	30 (17,4)	172	0,68 (0,38; 1,22)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 2 leki z grupy csDMARDs	24 tyg.	7 (10,6)	66	10 (11,9)	84	0,88 (0,32; 2,45)	-0,01 (-0,11; 0,09)	n/d	NIE
ALTARA (Kennedy 2014)	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia o ≥ 3 . stopniu nasilenia	Populacja ogółem	ok. 12 tyg.	8 (9,4)	85	3 (7,0)	43	1,39 (0,35; 5,51)	0,02 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia w ciągu 24 godzin od podania leku		ok. 12 tyg.	27 (31,8)	85	6 (14,0)	43	2,87 (1,08; 7,62)	0,18 (0,03; 0,32)	5 (3; 33)	TAK
	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do wycofania chorego z badania		ok. 12 tyg.	6 (7,1)	85	1 (2,3)	43	3,19 (0,37; 27,38)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
STAR (Furst 2003)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania leku badanego	Populacja ogółem	24 tyg.	9 (2,8)	318	8 (2,5)*	318	1,13 (0,43; 2,96)	0,003 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Chorzy niestosujący w czasie trwania badania leków z grupy csDMARDs	24 tyg.	2 (3,5)	57	1 (2,1)	48	1,71 (0,15; 19,45)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 1 lek z grupy csDMARDs	24 tyg.	7 (3,8)	184	5 (2,9)	172	1,32 (0,41; 4,24)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 2 leki z grupy csDMARDs	24 tyg.	0 (0,0)	66	1 (1,2)	84	0,17 (0,003; 8,69)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*w tym u 1 chorego zdarzenie niepożądane prowadzące do wycofania z badania nie wystąpiło w czasie trwania leczenia (zdarzenie niepożądane inne niż powstałe w czasie trwania leczenia)

3.9.5.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zarówno w badaniu *ALTARA* jak i badaniu *STAR* nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zakażeń ogółem oraz poszczególnych zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze (w tym reaktywacji gruźlicy lub zakażenia oportunistycznego).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 38.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Zakażenie powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	Populacja ogółem	ok. 12 tyg.	32 (37,6)	85	19 (44,2)	43	0,76 (0,36; 1,61)	-0,07 (-0,25; 0,12)	NIE
<i>STAR (Furst 2003)</i>	Zakażenie ogółem	Populacja ogółem	24 tyg.	166 (52,2)	318	157 (49,4)	318	1,12 (0,82; 1,53)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE
		Chorzy niestosujący w czasie trwania badania leków z grupy csDMARDs	24 tyg.	28 (49,1)	57	17 (35,4)	48	1,76 (0,80; 3,87)	0,14 (-0,05; 0,32)	NIE
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 1 lek z grupy csDMARDs	24 tyg.	99 (53,8)	184	93 (54,1)	172	0,99 (0,65; 1,50)	-0,003 (-0,11; 0,10)	NIE
		Chorzy stosujący w czasie trwania badania 2 leki z grupy csDMARDs	24 tyg.	31 (47,0)	66	41 (48,8)	84	0,93 (0,49; 1,77)	-0,02 (-0,18; 0,14)	NIE
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Zakażenie powstałe w czasie trwania leczenia o ≥ 3. stopniu nasilenia	Populacja ogółem	ok. 12 tyg.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,51 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	Zakażenie dróg moczowych powstałe w czasie trwania leczenia ogółem		ok. 12 tyg.	7 (8,2)	85	2 (4,7)	43	1,84 (0,37; 9,26)	0,04 (-0,05; 0,12)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
STAR (Furst 2003)	Gruźlica*		ok. 12 tyg.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,51 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	Zakażenie dróg moczowych		24 tyg.	29 (9,1)	318	18 (5,7)	318	1,67 (0,91; 3,08)	0,03 (-0,01; 0,08)	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		24 tyg.	63 (19,8)	318	48 (15,1)	318	1,39 (0,92; 2,10)	0,05 (-0,01; 0,11)	NIE
	Reaktywacja gruźlicy lub zakażenia oportunistyczne		24 tyg.	0 (0,0)	318	0 (0,0)	318	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*u chorego wykazano negatywny wynik testu na aktywną lub utajoną gruźlicę w chwili kwalifikacji do badania, ale w 1. dniu badania u chorego wystąpił kaszel i następnie odnotowano aktywne zakażenie gruźlicą

3.9.5.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

W badaniu *STAR* odnotowano tylko 1 przypadek nowotworu w grupie chorych stosujących ADA. U chorego zdiagnozowano chłoniak obwodowy z komórek T. W chwili włączenia do badania, u chorego występowała utrata apetytu i masy ciała oraz poty nocne. Chorego zdiagnozowano po 58 dniach od włączenia do badania i po otrzymaniu 3 dawek ADA.

Różnica między grupami w odniesieniu do częstości występowania nowotworów nie była istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 39.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
<i>STAR (Furst 2003)</i>	Nowotwór	24 tyg.	1 (0,3)*	318	0 (0,0)	318	7,39 (0,15; 372,38)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*u 1 chorego (64 r.ż.) zdiagnozowano chłoniak obwodowy z komórek T. W chwili włączenia do badania u chorego występowała utrata apetytu i masy ciała oraz poty nocne. Chorego zdiagnozowano po 58 dniach od włączenia do badania i po otrzymaniu 3 dawek ADA

3.9.5.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W badaniu *ALTARA* częstość występowania niedokrwistości była zbliżona w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 40.
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Niedokrwistość powstała w czasie trwania leczenia ogółem	ok. 12 tyg.	3 (3,5)	85	2 (4,7)	43	0,75 (0,12; 4,67)	-0,01 (-0,09; 0,06)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.5.5. Zaburzenia układu immunologicznego

W badaniu *ALTARA* częstość występowania zapalenia stawów powstałego w czasie trwania leczenia, była zbliżona w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 41.
Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu immunologicznego									
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Zapalenie stawów powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	ok. 12 tyg.	3 (3,5)	85	3 (7,0)	43	0,49 (0,09; 2,53)	-0,03 (-0,12; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.5.6. Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu *ALTARA* i w badaniu *STAR* częstość występowania bólu głowy była zbliżona w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 42.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Ból głowy powstały w czasie trwania leczenia ogółem	ok. 12 tyg.	11 (12,9)	85	2 (4,7)	43	3,05 (0,64; 14,42)	0,08 (-0,01; 0,18)	NIE
<i>STAR (Furst 2003)</i>	Ból głowy	24 tyg.	26 (8,2)	318	23 (7,2)	318	1,14 (0,64; 2,05)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.5.7. Zaburzenia naczyniowe

W badaniu *ALTARA* częstość występowania nadciśnienia powstałego w czasie trwania leczenia, była zbliżona w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 43.
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia naczyniowe									
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Nadciśnienie powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	ok. 12 tyg.	5 (5,9)	85	1 (2,3)	43	2,63 (0,30; 23,20)	0,04 (-0,03; 0,10)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.5.8. Zaburzenia żołądka i jelit

Zarówno w badaniu *ALTARA* jak i w badaniu *STAR* zaburzenia żołądka i jelit (w tym biegunka, nudności i ból brzucha) występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 44.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Biegunka powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	ok. 12 tyg.	5 (5,9)	85	3 (7,0)	43	0,83 (0,19; 3,66)	-0,01 (-0,10; 0,08)	NIE
<i>STAR (Furst 2003)</i>	Biegunka	24 tyg.	19 (6,0)	318	22 (6,9)	318	0,85 (0,45; 1,61)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Zapalenie żołądka i jelit powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	ok. 12 tyg.	3 (3,5)	85	1 (2,3)	43	1,54 (0,16; 15,23)	0,01 (-0,05; 0,07)	NIE
<i>STAR (Furst 2003)</i>	Nudności	24 tyg.	29 (9,1)	318	17 (5,3)	318	1,78 (0,96; 3,30)	0,04 (-0,002; 0,08)	NIE
	Ból brzucha	24 tyg.	22 (6,9)	318	12 (3,8)	318	1,90 (0,92; 3,90)	0,03 (-0,003; 0,07)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.5.9. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zarówno w badaniu *ALTARA* jak i w badaniu *STAR* zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (w tym zapalenie zatok, grypa, czy zapalenie gardła) występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 45.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Zapalenie gardła powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	ok. 12 tyg.	7 (8,2)	85	4 (9,3)	43	0,88 (0,24; 3,17)	-0,01 (-0,12; 0,09)	NIE
	Zapalenie nosogardzieli powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	ok. 12 tyg.	4 (4,7)	85	3 (7,0)	43	0,66 (0,14; 3,08)	-0,02 (-0,11; 0,07)	NIE
<i>STAR (Furst 2003)</i>	Zapalenie zatok	24 tyg.	24 (7,5)	318	28 (8,8)	318	0,85 (0,48; 1,49)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE
	Grypa	24 tyg.	23 (7,2)	318	16 (5,0)	318	1,47 (0,76; 2,84)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
	Katar	24 tyg.	22 (6,9)	318	33 (10,4)	318	0,64 (0,37; 1,13)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.5.10. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu *STAR* wysypka w miejscu innym niż miejsce wkłucia występowała nieznacznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 10,7% vs 6,0%), a różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 46.
Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>STAR (Furst 2003)</i>	Wysypka*	24 tyg.	34 (10,7)	318	19 (6,0)	318	1,88 (1,05; 3,38)	0,05 (0,004; 0,09)	20 (11; 250)	TAK p≤0,05**
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w miejscu innym niż miejsce wkłucia

**p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.5.11. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W badaniu *STAR* ból pleców występował nieznacznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 5,3% vs 1,6%), a różnica między grupami była znamienna statystycznie. W badaniu *STAR* u żadnego chorego nie wykazano wystąpienia zespołu toczniopodobnego.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 47.
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
STAR (Furst 2003)	Ból pleców	24 tyg.	17 (5,3)	318	5 (1,6)	318	3,54 (1,29; 9,70)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK p≤0,01*
	Zespół toczniopodobny	24 tyg.	0 (0,0)	318	0 (0,0)	318	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.5.12. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu *STAR* kliniczne zaostrzenie choroby (ang. *clinical flare reaction*) wystąpiło ze zbliżoną częstością w grupie badanej i w grupie kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 48.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>STAR (Furst 2003)</i>	Kliniczne zaostrzenie choroby (ang. <i>clinical flare reaction</i>)	24 tyg.	18 (5,7)	318	18 (5,7)	318	1,00 (0,51; 1,96)	0,0000 (-0,04; 0,04)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.5.13. Badania diagnostyczne

W badaniu *ALTARA* wzrost stężenia transferazy alaninowej w czasie trwania leczenia ogółem wystąpił ze zbliżoną częstością w grupie badanej i w grupie kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 49.
Częstość występowania nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Badania diagnostyczne									
<i>ALTARA (Kennedy 2014)</i>	Wzrost stężenia transferazy alaninowej powstały w czasie trwania leczenia ogółem	ok. 12 tyg.	3 (3,5)	85	4 (9,3)	43	0,36 (0,08; 1,67)	-0,06 (-0,15; 0,04)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.5.14. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

W badaniu *STAR* reakcje w miejscu wkłucia (w tym rumień i/lub świąd, ból, krwotok lub obrzęk) ogółem występowały nieznacznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 19,5% vs 11,6%), a różnica między grupami była istotna statystycznie. W publikacji *Furst 2003* wskazano jednak, iż wszystkie przypadki miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, a większość reakcji w miejscu wkłucia dotyczyła bólu w miejscu wkłucia.

Ból w miejscu wkłucia i przypadkowe zranienie odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (brak różnic istotnych statystycznie między grupami).

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 50.
Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
STAR (Furst 2003)	Reakcje w miejscu wkłucia*	24 tyg.	62 (19,5)	318	37 (11,6)	318	1,84 (1,18; 2,86)	0,08 (0,02; 0,13)	12 (7; 50)	TAK p≤0,01**
	Ból w miejscu wkłucia	24 tyg.	36 (11,3)	318	34 (10,7)	318	1,07 (0,65; 1,75)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
	Przypadkowe zranienie	24 tyg.	22 (6,9)	318	25 (7,9)	318	0,87 (0,48; 1,58)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w tym rumień i/lub świąd, ból, krwotok lub obrzęk

**p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.5.15. Procedury medyczne i chirurgiczne

W badaniu *STAR* nieprawidłowości w zakresie procedur medycznych i chirurgicznych występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej. Nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 51.
Częstość występowania nieprawidłowości w zakresie procedur medycznych i chirurgicznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Procedury medyczne i chirurgiczne									
<i>STAR (Furst 2003)</i>	Zabieg chirurgiczny	24 tyg.	16 (5,0)	318	8 (2,5)	318	2,05 (0,87; 4,87)	0,03 (-0,004; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.6. Zmiana parametrów hematologicznych względem wartości początkowych

W publikacji *Furst 2003* wskazano, iż niewielki wzrost stężenia hemoglobiny, hematokrytu i czerwonych krwinek odnotowano w badaniu w obu analizowanych grupach. Średnie stężenie białych krwinek i neutrofilii obniżyło się w badaniu *STAR* wśród chorych stosujących ADA, a średnie stężenie limfocytów wzrosło. W grupie chorych stosujących ADA odnotowano także obniżenie średniego stężenia płytek krwi.

W badaniu *STAR* wykazano istotną statycznie różnicę między grupami w odniesieniu do zmiany średniego stężenia hemoglobiny, hematokrytu, białych krwinek, neutrofilii, limfocytów, eozynofili i stężenia płytek krwi względem wartości początkowych. W publikacji *Furst 2003* wskazano, iż średnie zmiany wszystkich parametrów hematologicznych w badaniu były małe i porównywalne między grupami.

W publikacji *Furst 2003* wskazano także, iż w 24. tygodniu obserwacji chorych, w grupie badanej i kontrolnej odnotowano zwiększenie średnich stężeń aminotransferazy alaninowej (odpowiednio 2,4 vs 2,1 j./l), aminotransferazy asparaginowej (odpowiednio 2,9 vs 2,0) i cholesterolu (7,4 vs 1,6 mg/dl). Różnica między grupami w odniesieniu do średniego stężenia cholesterolu w 24. tygodniu była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła $\leq 0,01$).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 52.
Zmiana średnich wartości parametrów hematologicznych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
STAR (Furst 2003)	Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych [g/dl]	24 tyg.	0,4 (0,8)	318	0,2 (0,8)	318	0,20 (0,08; 0,32)	TAK
	Zmiana stężenia hematokrytu względem wartości początkowych [%]		0,7 (2,6)	318	0,1 (2,7)	318	0,60 (0,19; 1,01)	TAK
	Zmiana stężenia czerwonych krwinek względem wartości początkowych [$\times 10^6/\mu\text{l}$]		0,1 (0,3)	318	0,1 (0,3)	318	0,0000 (-0,05; 0,05)	NIE
	Zmiana stężenia białych krwinek względem wartości początkowych [$\times 10^3/\mu\text{l}$]		-0,7 (2,2)	318	0,1 (2,0)	318	-0,80 (-1,13; -0,47)	TAK
	Zmiana stężenia neutrofilii względem wartości początkowych [$\times 10^3/\mu\text{l}$]		-1,1 (2,1)	318	0,2 (2,0)	318	-1,30 (-1,62; -0,98)	TAK
	Zmiana stężenia limfocytów względem wartości początkowych [$\times 10^3/\mu\text{l}$]		0,3 (0,6)	318	-0,05 (0,5)	318	0,35 (0,26; 0,44)	TAK
	Zmiana stężenia monocytów względem wartości początkowych [$\times 10^3/\mu\text{l}$]		-0,0 (0,2)	318	-0,02 (0,1)	318	0,02 (-0,005; 0,04)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Zmiana stężenia eozynofilii względem wartości początkowych [$\times 10^3/\mu\text{l}$]		0,04 (0,1)	318	0,0 (0,1)	318	0,04 (0,02; 0,06)	TAK
	Zmiana stężenia bazofili względem wartości początkowych [$\times 10^3/\mu\text{l}$]		0,0 (b/d)	318	0,0 (b/d)	318	0,0 (n/o)	n/o
	Zmiana stężenia płytek krwi względem wartości początkowych [$\times 10^3/\mu\text{l}$]		-23,9 (62,3)	318	-0,5 (57,8)	318	-23,40 (-32,74; -14,06)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.9.7. Przeciwciała

W badaniu *STAR* analizowano częstość występowania u chorych przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) oraz przeciwciał przeciw ds-DNA.

Po 24 tygodniach pozytywny wynik na obecność przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał przeciw ds-DNA wśród chorych z początkowym wynikiem negatywnym, występował w badaniu częściej wśród chorych stosujących ADA niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami pod kątem oceny częstości występowania negatywnego wyniku na obecność przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał przeciw ds-DNA wśród chorych z początkowym wynikiem pozytywnym.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.



Tabela 53.
Częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko ds-DNA

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs		PLC+csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
STAR (Furst 2003)	Pozytywny wynik na obecność przeciwciał przeciwjądrowych wśród chorych z początkowym wynikiem negatywnym	24 tyg.	66 (26,5)	249	39 (15,2)	256	2,01 (1,29; 3,12)	0,11 (0,04; 0,18)	9 (5; 25)	TAK p≤0,01*
	Negatywny wynik na obecność przeciwciał przeciwjądrowych wśród chorych z początkowym wynikiem pozytywnym	24 tyg.	6 (11,1)	54	5 (12,2)	41	0,90 (0,25; 3,18)	-0,01 (-0,14; 0,12)	n/d	NIE
	Pozytywny wynik na obecność przeciwciał przeciw ds-DNA wśród chorych z początkowym wynikiem negatywnym	24 tyg.	36 (12,5)	289	3 (1,0)	299	14,04 (4,27; 46,13)	0,11 (0,07; 0,15)	9 (6; 14)	TAK
	Negatywny wynik na obecność przeciwciał przeciw ds-DNA wśród chorych z początkowym wynikiem pozytywnym	24 tyg.	3 (13,0)	23	0 (0,0)	17	6,25 (0,60; 65,58)	0,13 (-0,03; 0,29)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.10. Ocena skuteczności ADA +csDMARDs u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności

W niniejszym rozdziale przedstawiono w ramach analizy uzupełniającej wyniki dotyczące skuteczności ADA+csDMARDs u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności. Wyniki przedstawiono na podstawie następujących badań klinicznych, w których wyszczególniono dane dla chorych, u których wartość wskaźnika DAS 28 mieściła się w zakresie od $\geq 3,2$ do $\leq 5,1$:

- ⊕ jednoramienne, otwarte badanie *ReAct* oraz obserwacyjne badanie *ReAlise* stanowiące kontynuację badania *ReAct* (publikacja *Burmester 2008*, abstrakt konferencyjny *Burmester 2012* i 
⁴⁸);
- ⊕ randomizowane badanie *DE019* (abstrakt konferencyjny *Keystone 2004*, abstrakt konferencyjny *van Vollenhoven 2009* i abstrakt konferencyjny *van Vollenhoven 2010*);
- ⊕ jednoramienne, obserwacyjne badanie *Kleinert 2012*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.10.2. Minimalna aktywność RZS

W badaniu *ReAct* minimalną aktywność RZS definiowano jako wskaźnik DAS 28 wynoszący $\leq 2,85$, spełnienie 5 z 7 kryteriów dotyczących określonych wartości parametrów ocenianych u chorych na RZS lub jako brak bolesnych bądź obrzękniętych stawów i OB ≤ 10 mm/godz. Po 12 tygodniach leczenia, minimalną aktywność RZS (zależnie od definicji) odnotowano u od 25 do 72% chorych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 59.
Częstość występowania klinicznej remisji RZS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + csDMARDs	
				n (%)	N
ReAct (Burmester 2008)	Remisja RZS (DAS 28 (ESR) <2,6)	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 (ESR) ≥3,2 i ≤5,1)	3 mies.	797 (63,0)	1266
ReAct (Burmester 2008)	Remisja RZS (SDAI ≤3,3)	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 (ESR) ≥3,2 i ≤5,1)	3 mies.	468 (37,0)	1266
ReAct (Burmester 2008)	Remisja RZS (CDAI ≤2,8)	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 (ESR) ≥3,2 i ≤5,1)	3 mies.	494 (39,0)	1266

GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna

3.10.4. Wskaźnik DAS 28

Wskaźnik DAS 28 umożliwia dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż pojedynczy pomiar, cechuje się również odpowiednią czułością, która pozwala na ocenę nawet niewielkich zmian w aktywności choroby. Za klinicznie istotną uznaje się zmianę wskaźnika DAS 28 o 1,2 pkt. Wśród chorych z umiarkowaną aktywnością RZS uczestniczących w badaniach *ReAct* i

ReAlise, po 60 miesiącach terapii z zastosowaniem ADA, średnia redukcja wskaźnika DAS 28 względem wartości początkowych wynosiła 43%.

3.10.4.1. Zmiana wskaźnika DAS 28 względem wartości początkowych

Tabela 60.

Średnia procentowa zmiana wskaźnika DAS 28 względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + csDMARDs	
				Średnia (SD)	N
<i>ReAct /ReAlise</i> (ab.konf Burmester 2012)	Zmiana wskaźnika DAS 28 [%]	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 (ESR) >3,2 i <5,1)	60 mies.	-43 (b/d)	319
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.10.4.2. Średnia wartość wskaźnika DAS 28

Wśród chorych z umiarkowaną aktywnością RZS uczestniczących w badaniach *ReAct* i *ReAlise*, odnotowano po 60 miesiącach terapii obniżenie średniej wartości wskaźnika DAS 28 z wartości wynoszącej 4,5 do wartości 2,5. W badaniu *Kleinert 2012*, w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością RZS w chwili rozpoczęcia badania, także odnotowano obniżenie wskaźnika DAS 28 (z średniej wartości wynoszącej 4,4 do wartości 3,2 po 12 miesiącach terapii).

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 61.
Średnia wartość wskaźnika DAS 28

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + csDMARDs	
				Średnia (SD)	N
<i>ReAct /ReAlise (ab.konf. Burmester 2012)</i>	DAS 28	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 (ESR) >3,2 i <5,1)	60 mies.	2,5 (b/d)	319
<i>Kleinert 2012</i>		Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 ≥3,2 i ≤5,1)	12 mies.	3,2 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – niska (<i>Kleinert 2012</i>) lub bardzo niska (<i>Burmester 2012</i>), waga punktu końcowego – krytyczna					

3.10.5. Wynik HAQ

W badaniach *ReAct/ReAlise* i *DE019* poprawę funkcjonowania fizycznego mierzono na podstawie wskaźnika niepełnosprawności w ramach kwestionariusza HAQ. Kwestionariusz HAQ służy do gromadzenia informacji na temat pięciu wymiarów istotnych z punktu widzenia chorego: uniknięcie niepełnosprawności, zmniejszenie bólu i dolegliwości, uniknięcie działań niepożądanych leków, ograniczenie kosztów oraz opóźnienie zgonu. Elementem służącym do oceny stopnia niepełnosprawności w ramach kwestionariusza HAQ jest wskaźnik HAQ-DI. Wzrost wyniku kwestionariusza HAQ, świadczy o pogorszeniu się sprawności i mniejszej skuteczności leczenia. Zmiana wyniku o co najmniej 0,22 pkt. jest uważana za istotną klinicznie. Wynik HAQ-DI <0,5 określany jest jako prawidłowe funkcjonowanie.

3.10.5.1. Zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych

W obu badaniach, wśród chorych z umiarkowaną aktywnością RZS stosujących ADA odnotowano redukcję wyniku HAQ ([redacted] i o 59% w badaniu *DE019*).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + MTX	
				Średnia (SD)	N
DE019 (ab.konf van Vollenhoven 2009, van Vollenhoven 2010)	Redukcja wyniku HAQ [%]	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 >3,2 i ≤5,1)	12 mies.	[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]
GRADE: jakość danych – średnia (badanie DE019) / bardzo niska ([redacted]), waga punktu końcowego – krytyczna					

3.10.5.2. Średni wynik HAQ

W abstrakcie konferencyjnym *van Vollenhoven 2009* wskazano, że średni wynik HAQ dla zdrowej populacji osób wynosi $\leq 0,49$ a dla chorych na RZS $\leq 1,2$. W badaniu *DE019* u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS po zastosowaniu ADA przez 12 miesięcy, odnotowano redukcję wyniku HAQ do wartości średniej wynoszącej 0,45 co mieści się w zakresie prawidłowego wyniku dla populacji osób zdrowych. W badaniu *ReAct/ReAlise* także odnotowano obniżenie wyniku HAQ, do wartości średniej wynoszącej 0,65.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 63.
Średni wynik HAQ

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + csDMARDs	
				Średnia (SD)	N
<i>ReAct /ReAlise (ab.konf. Burmester 2012)</i>	Wynik HAQ-DI	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 (ESR) >3,2 i <5,1)	60 mies.	0,65 (b/d)	348
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + MTX	
				Średnia (SD)	N
<i>DE019 (ab.konf van Vollenhoven 2009, van Vollenhoven 2010)</i>	Wynik HAQ [%]	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 >3,2 i ≤5,1)	12 mies.	0,45 (b/d)	b/d
Jakość danych – średnia (badanie DE019) / bardzo niska (ab.konf. Burmester 2012), waga punktu końcowego – krytyczna					

3.10.5.3. Częstość osiągnięcia przez chorych wyniku HAQ <0,5

Wynik HAQ-DI <0,5 określany jest jako prawidłowe funkcjonowanie u osób zdrowych. W badaniu DE019 wśród chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, wynik HAQ <0,49 po 12 miesiącach terapii ADA wystąpił u ponad 60% chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + MTX	
				n (%)	N
<i>DE019 (ab.konf van Vollenhoven 2009)</i>	HAQ <0,49	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 >3,2 i ≤5,1)	12 mies.	b/d (>60)	b/d
GRADE: jakość danych – średnia (badanie DE019) /bardzo niska (), waga punktu końcowego – krytyczna					

3.10.6. Progresa radiograficzna

W badaniu *DE019* analizowano zmianę zmodyfikowanego całkowitego wskaźnika Sharpa względem wartości początkowych, zmianę wskaźnika zwężenia szpar stawowych względem wartości początkowych i zmianę wskaźnika erozji stawów względem wartości początkowych. Niższy wynik świadczy o mniejszym zniszczeniu strukturalnym stawów, tj. o większej skuteczności leczenia.

3.10.6.1. Zmiana zmodyfikowanego całkowitego wskaźnika Sharpa względem wartości początkowych

W badaniu *DE019*, u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, po 52 tygodniach terapii ADA odnotowano redukcję zmodyfikowanego całkowitego wskaźnika Sharpa względem wartości początkowych (średnia zmiana wynosiła 1,7).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 65.

Średnia zmiana zmodyfikowanego całkowitego wskaźnika Sharpa względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + MTX	
				Średnia (SD)	N
<i>DE019 (ab.konf. Keystone 2004)</i>	Zmiana zmodyfikowanego całkowitego wskaźnika Sharpa względem wartości początkowych	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 $\geq 3,2$ i $< 5,1$)	52 tyg.	-1,7 (b/d)	56
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.10.6.2. Zmiana wskaźnika zwężenia szpar stawowych względem wartości początkowych

W badaniu *DE019*, u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, po 52 tygodniach terapii ADA odnotowano redukcję wskaźnika zwężenia szpar stawowych względem wartości początkowych (średnia zmiana wynosiła 0,6).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 66.

Średnia zmiana wskaźnika zwężenia szpar stawowych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + MTX	
				Średnia (SD)	N
<i>DE019 (ab.konf. Keystone 2004)</i>	Zmiana wskaźnika zwężenia szpar stawowych względem wartości początkowych	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 $\geq 3,2$ i $< 5,1$)	52 tyg.	-0,6 (b/d)	56
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.10.6.3. Zmiana wskaźnika erozji stawów względem wartości początkowych

W badaniu *DE019*, u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, po 52 tygodniach terapii ADA odnotowano redukcję wskaźnika erozji stawów względem wartości początkowych (średnia zmiana wynosiła 1,2).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 67.

Średnia zmiana wskaźnika erozji stawów względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + MTX	
				Średnia (SD)	N
<i>DE019 (ab.konf. Keystone 2004)</i>	Zmiana wskaźnika erozji stawów względem wartości początkowych	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 $\geq 3,2$ i $< 5,1$)	52 tyg.	-1,2 (b/d)	56
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono na podstawie informacji zawartych w raporcie oceniającym dla produktu leczniczego Humira® stosowanego w leczeniu chorych na RZS, wydanym przez EMA w 2004 roku.



EMA 2004

Przedstawiona dokumentacja stanowi wyraźny dowód skuteczności adalimumabu w populacji dorosłych chorych na RZS o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej, u których odnotowano niepowodzenie wcześniejszej terapii csDMARDs, w tym MTX. Wielkość wpływu na objawy wydaje się typowa dla terapii anty-TNF i została udokumentowana przez wystarczająco długi czas w badaniach oceniających terapię skojarzoną ADA+MTX. Ze względu na większą częstość występowania przeciwciał przeciw adalimumabowi i średnią utratę skuteczności, monoterapię należy zastosować głównie wśród chorych nietolerujących MTX. W populacji osób przewlekle chorych obserwuje się istotny wpływ na destrukcję stawów (udokumentowany do 1 roku), gdy adalimumab stosuje się w terapii skojarzonej z MTX. Pełna ocena tej zależności będzie mogła być jednakże stwierdzona po dwóch latach badań. Dostępne dane dotyczące porównywalności klinicznej są ograniczone, ale wykazują biorównoważność między badaniami klinicznymi a materiałami handlowymi w odniesieniu do farmakokinetyki i nie wskazują znaczących różnic w krótkotrwałej immunogenności lub ogólnej skuteczności i bezpieczeństwie ADA. Dalsza ocena będzie dokonywana na podstawie badań długoterminowych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Ogólny profil bezpieczeństwa adalimumabu wydaje się charakterystyczny dla terapii anty-TNF, dlatego też w większości obszarów informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały dostosowane do infliksymabu i etanerceptu. Częstość występowania ciężkich reakcji nadwrażliwości wydaje się być niska, podobnie jak częstość występowania reakcji w miejscu wkłucia.

Na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności ADA, Komitet ds. Rejestracji Leków uznał za zgodną opinię, że **stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Humira® jest korzystny.**

Zalecono przyznanie pozwolenia na dopuszczenie ADA do obrotu we wskazaniu: "leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie csDMARDs, w tym MTX". W celu zapewnienia maksymalnej skuteczności, produkt leczniczy Humira® podawany jest w skojarzeniu z metotreksatem. Produkt leczniczy Humira® można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa adalimumabu została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ ChPL Humira®;
- ⊗ CHMP 2016, CHMP 2017a, CHMP 2017b;
- ⊗ dane ze strony internetowej ADRReports;
- ⊗ dane ze strony internetowej WHO UMC;
- ⊗ EMA 2014;
- ⊗ EPAR 2016;
- ⊗ FDA 2008, FDA 2009, FDA 2011, FDA 2013, FDA 2015a, FDA 2015b, FDA 2017;
- ⊗ komunikat URPLW MiPB 2008;
- ⊗ 17 komunikatów PRAC.

3.13.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 17 dokumentów wydanych przez PRAC odnoszących się do adalimumabu. Wśród zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych informacje o możliwym nasileniu objawów zapalenia skórno-mięśniowego oraz uzupełnienia wynikające z odnotowanych przypadków pominięcia dawki leku na skutek nieprawidłowego działania urządzeń służących do wstrzykiwania zostały zgodnie z zaleceniem Komitetu zamieszczone w ulotce zawierającej informacje dotyczące produktu leczniczego Humira®.

PRAC 2016a i PRAC 2016b

W dokumentach wskazano na zidentyfikowanie przypadków występowania kłębuszkowego zapalenia nerek podczas stosowania adalimumabu. W wyniku oceny dostępnych danych dla produktu Humira® stwierdzono brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem kłębuszkowego zapalenia nerek. Nie zalecono podejmowania dodatkowych czynności związanych z w/w zgłoszeniem (w tym konieczności aktualizacji ChPL).

PRAC 2016c i PRAC 2016d

W dokumentach *PRAC 2016c* i *PRAC 2016d* wskazano na potrzebę wykonania wnikliwej zbiorczej analizy przypadków wystąpienia ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej (Zespół Sweet'a) u chorych stosujących adalimumab. Odnotowano 5 przypadków ustąpienia objawów zespołu Sweet'a po zaprzestaniu podawania adalimumabu oraz jeden przypadek nawrotu objawów po wznowieniu terapii. W związku z powyższym komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ciągu 90 dni szczegółowy przegląd wszystkich raportowanych przypadków ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej związanych ze stosowaniem ADA. W raporcie powinien zostać uwzględniony przegląd przypadków odnotowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, przypadków z badań klinicznych oraz dostępnych danych literaturowych, a także w miarę możliwości dane dotyczące skutków zaprzestania oraz wznowienia terapii. Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić analizę możliwych związków przyczynowo-skutkowych oraz zaproponować prawdopodobny mechanizm w/w oddziaływania. Podmiot odpowiedzialny powinien także rozważyć potrzebę skorygowania informacji dotyczących produktu oraz złożyć odpowiednią propozycję zmiany w *ChPL Humira*®.

PRAC 2016e i PRAC 2015a

W dokumentach *PRAC 2016e* i *PRAC 2015a* komitet ocenił dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w związku ze zgłoszeniem przypadków wystąpienia niedokrwistości autoimmunohemolitycznej oraz niedokrwistości hemolitycznej. Ze względu na brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem niedokrwistości autoimmunohemolitycznej nie wymaga się podejmowania dodatkowych czynności przez podmiot odpowiedzialny, jednakże zalecane jest dalsze monitorowanie bezpieczeństwa w odniesieniu do w/w zgłoszenia.

PRAC 2015a, PRAC 2015b, PRAC 2015c

W dokumentach PRAC z 2015 roku wskazano na możliwość występowania drgawek w trakcie stosowania adalimumabu. Na podstawie analizy przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny danych literaturowych oraz danych pochodzących z badań klinicznych oraz zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu komitet stwierdził brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a

występowaniem zdarzenia. W związku z tym nie jest wymagane podejmowanie dodatkowych czynności przez podmiot odpowiedzialny.

PRAC 2014 i PRAC 2013a

W dokumentach oceniono przedstawione przez podmiot odpowiedzialny odpowiedzi w sprawie zgłoszonych przypadków pominięcia dawki leku z uwagi na nieprawidłowe działanie urządzeń służących do wstrzykiwania. Nieprawidłowość działania urządzeń służących do wstrzykiwania występowała ogółem bardzo rzadko (0,05% – 0,1% zgłoszeń). Komitet zwrócił uwagę, że podmiot odpowiedzialny podjął skuteczne próby poprawienia funkcjonowania urządzenia, a także dysponuje odpowiednią procedurą rozpatrywania tego typu zgłoszeń, jednakże zalecił przedstawienie wyjaśnień odnośnie szczegółowej procedury wymiany wadliwie funkcjonującego urządzenia. W szczególności wskazano, iż należy przedstawić w treści ulotki produktu leczniczego szczegółowe wyjaśnienie roli wskaźnika umieszczonego na urządzeniu, który służy do określenia wielkości przyjętej dawki i w przypadku niewłaściwego działania urządzenia pozwoli użytkownikowi zdecydować o ewentualnej konieczności ponownego podania leku. W związku z powyższym Komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ciągu 60 dni odpowiednią propozycję zmiany w ulotce zawierającej informacje dotyczące produktu leczniczego, uwzględniającej postępowanie w przypadku stwierdzonej wadliwości urządzenia oraz wyjaśnienie w jaki sposób ta informacja zostanie przekazana użytkownikom. Dodatkowo Komitet zalecił uwzględnienie w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PSUR wraz z informacją dotyczącą częstości jego występowania w przeliczeniu na wielkość sprzedaży.

PRAC 2013b i PRAC 2013c

W dokumentach Komisja oceniła dostępne dane dotyczące odnotowanych przypadków występowania glejaka oraz innych nowotworów mózgu u chorych poddawanych leczeniu adalimumabem. Ze względu na rzadkie występowanie tych chorób w populacji ogólnej Komisja podkreśliła trudność oceny tego zdarzenia w populacji wyodrębnionej na podstawie badań klinicznych czy rejestrów chorych. Jednocześnie zaznaczono, że szacunkowo częstość występowania przypadków glejaka oraz nowotworów mózgu u chorych stosujących adalimumab nie jest większa niż w populacji ogólnej. Dodatkowo nie jest prawdopodobne oddziaływanie adalimumabu na mózg ze względu na rozmiar cząsteczki leku, uniemożliwiający jej przekroczenie bariery krew-mózg. W związku z brakiem dostatecznych

dowodów wskazujących na bezpośredni związek wystąpienia nowotworów mózgu ze stosowaniem adalimumabu zalecono podmiotowi odpowiedzialnemu dalsze monitorowanie bezpieczeństwa i odniesienie się do w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PSUR.

PRAC 2013d

W dokumencie wskazano na występowanie przypadków zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*) związanego ze stosowaniem adalimumabu. Komitet wskazał na mechanizm związany z supresją odpowiedzi immunologicznej występującą w odpowiedzi na zaprzestanie przyjmowania inhibitorów TNF-alfa i podkreślił konieczność prowadzenia dalszego postępowania wyjaśniającego przypadki występowania zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej oraz określenia czasu, w jakim po odstawieniu adalimumabu pojawiają się pierwsze objawy IRIS. Komitet zalecił uwzględnienie w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PBRER/PSUR wraz z przeglądem odnotowanych przypadków występowania IRIS podczas leczenia adalimumabem.

PRAC 2013e

W dokumencie PRAC z 2013 wskazano na zidentyfikowanie przypadków występowania wrzodów (w tym owrzodzeń skóry), związanych ze stosowaniem adalimumabu. Zwrócono uwagę na wspólne cechy odnotowanych zdarzeń jak również na fakt, że zgłaszane w przeszłości przez chorych stosujących adalimumab zaburzenia procesu gojenia mogą mieć wpływ na stan chorych z wrzodami. Komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ramach następnego okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa przegląd dotyczący przypadków spontanicznie występującej lub nasilającej się choroby wrzodowej u chorych stosujących adalimumab.

PRAC 2013f, PRAC 2012a i PRAC 2012b

W dokumencie PRAC z 2013 i 2012 roku oceniono dane dotyczące występowania zapalenia skórno-mięśniowego w trakcie stosowania adalimumabu. W związku z faktem odnotowania przypadków występowania zapalenia skórno-mięśniowego przed rozpoczęciem terapii adalimumabem stwierdzono brak wystarczających dowodów wskazujących, że bezpośrednim powodem występowania zdarzenia było stosowanie adalimumabu. Jednocześnie wskazano na możliwy wpływ adalimumabu na nasilenia objawów istniejącego zapalenia skórno-mięśniowego. Komitet zalecił by podmiot odpowiedzialny złożył w ciągu 60 dni raport

dotyczący przypadków pogorszenia objawów zapalenia skórno-mięśniowego, w celu zebrania dowodów jednoznacznie oceniających potencjalny wpływ adalimumabu na występowanie nowych przypadków zapalenia skórno-mięśniowego.

3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentów EPAR 2016, CHMP 2016, CHMP 2017a, CHMP 2017b oraz EMA 2014

W dokumencie EPAR wskazano, że badaniach dla leku Humira® najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem adalimumabu (obserwowanymi u więcej niż 1 chorego na 10) były: zakażenia nosa i gardła, zatok i górnych dróg oddechowych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, swędzenie, krwawienie, ból lub opuchlizna), ból głowy i ból mięśni i kości. Humira® i inne leki z tej klasy mogą również wpływać na zdolność układu odpornościowego do zwalczania zakażeń i nowotworów. U chorych stosujących lek Humira® wystąpiły przypadki poważnych zakażeń i nowotworów krwi. Inne rzadkie poważne działania niepożądane (obserwowane u między 1 a 10 000 i 1 a 1 000 chorych) obejmowały niezdolność szpiku kostnego do wytwarzania krwinek, choroby nerwów, toczeń i choroby toczniopodobne (gdy układ odpornościowy atakuje własne tkanki pacjenta, co powoduje zapalenie i uszkodzenie organów) oraz zespół Stevensa-Johnsona (poważna choroba skóry). Adalimumabu nie należy stosować u chorych z czynną gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami lub umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca. W celu zapewnienia możliwie najbezpieczniejszego stosowania adalimumabu podmiot odpowiedzialny opracował plan zarządzania ryzykiem i przedstawił w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce informacje dotyczące bezpieczeństwa, w tym odpowiednie środki ostrożności obowiązujące personel medyczny i chorych. Ponadto firma wprowadzająca lek do obrotu jest zobowiązana dostarczyć pakiety informacyjne lekarzom.

CHMP uznał, że korzyści ze stosowania adalimumabu przewyższają ryzyko i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu. W dokumencie *CHMP 2017a* podana jest informacja o przedłożeniu końcowego narodowego raportu dla szwedzkiego rejestru leków biologicznych ARTIS z końcem 2015 r. oraz o braku wynikających z raportu propozycji zmian w ChPL. W dokumencie *CHMP 2017b* zamieszczono informację, że pozytywna opinia CHMP została zaakceptowana przez islandzkich i norweskich członków komitetu, którzy zgodzili się z rekomendacją.

W dokumencie *EMA 2014* na podstawie oceny PSUR zalecono aktualizację *ChPL Humira®* poprzez dopisanie zapaleń naczyń o nieznanym częstości występowania. Mimo, że zależność pomiędzy przyjmowaniem adalimumabu a ich występowaniem nie może być wiarygodnie określona z powodu ograniczonej dostępności danych, w kilku z tych przypadków związek taki jest co najmniej możliwy. Dodatkowo, rozwój zapalenia naczyń może być uważany za działanie niepożądane charakterystyczne dla innych inhibitorów TNF (efekt klasy).

3.13.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2008, FDA 2009, FDA 2011, FDA 2013, FDA 2015a, FDA 2015b, FDA 2017

W komunikacie *FDA 2008* wskazano na przypadki występowania histoplazmozy i innych inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych leczonych inhibitorami TNF oraz zamieszczono informację o wymaganiach FDA co do umieszczenia tych zagrożeń w charakterystykach produktów oraz przekazywania przez producenta informacji o nich, lekarzom przepisującym leki. Zagrożenia te są opisane w najnowszej wersji *ChPL Humira®*.

W komunikacie *FDA 2009* wskazano na przypadki występowania białaczki, chłoniaków oraz nowych przypadków łuszczycy u dzieci oraz osób w wieku dojrzewania leczonych inhibitorami TNF. FDA nakazała umieszczenie informacji o tych zagrożeniach w charakterystykach produktów leczniczych zawierających inhibitory TNF. Informacja ta znajduje się w najnowszej wersji *ChPL Humira®*.

W komunikacie *FDA 2011* zamieszczono informację o zaktualizowaniu ChPL całej klasy inhibitorów TNF- α o zapis dotyczący ryzyka wystąpienia zakażenia bakteriami *Legionella* oraz *Listeria*. Informacja ta znajduje się w najnowszej wersji *ChPL Humira®*.

W podcaście *FDA 2013* wskazano na przypadki występowania wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u chorych przyjmujących inhibitory TNF. Informacja o zagrożeniu tym ryzykiem jest zawarta w najnowszej wersji *ChPL Humira®*.

W komunikacie *FDA 2015a* wskazano, że inhibitory TNF tłumią działanie układu immunologicznego poprzez blokowanie aktywności TNF. W najnowszej wersji *ChPL Humira®* znajduje się informacja o działaniu immunosupresyjnym ADA.

Zgodnie z komunikatem *FDA 2015b*, poprzez system raportowania zdarzeń niepożądanych wykryto nowe sygnały bezpieczeństwa dotyczące zaburzeń systemu nerwowego u chorych przyjmujących inhibitory TNF. W najnowszej wersji *ChPL Humira®* zamieszczone są informacje o tych zagrożeniach.

W dokumencie FDA wydanym w 2017 roku wskazano na zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń prowadzących do zgonu lub hospitalizacji w czasie stosowania adalimumabu. Do zakażeń tych zaliczono gruźlicę, posocznicę bakteryjną, inwazyjne zakażenie grzybicze oraz zakażenia wywołane innymi patogenami oportunistycznymi. Stosowanie adalimumabu należy przerwać, jeśli u chorego w czasie leczenia dojdzie do rozwoju ciężkiego zakażenia lub posocznicy. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, należy wykonać badanie na obecność utajonej gruźlicy – jeśli wynik badania jest dodatni, należy wdrożyć leczenie przeciwgruźlicze. W czasie leczenia należy monitorować wszystkich chorych w kierunku objawów gruźlicy. Wskazano również na przypadki występowania chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, w tym powodujących śmierć chorego, u dzieci i osób w wieku dojrzewania leczonych inhibitorami TNF, w tym produktem leczniczym Humira®. Po wprowadzeniu leku do obrotu raportowano przypadki wątrobowo--śledzionowego chłoniaka T-komórkowego występujące u chorych leczonych inhibitorami TNF, w tym produktem leczniczym Humira®. W przypadkach tych występował agresywny przebieg choroby zakończony śmiercią. Większość z przypadków odnotowano u chorych na chorobę Crohna lub wrzodziejące zapalenie okrężnicy. Większość z nich zaobserwowano także u dzieci płci męskiej i chłopców w wieku dojrzewania. Niemal wszyscy ci chorzy przyjmowali azatioprynę lub 6-merkaptopurynę (6-MP) równocześnie z inhibitorem TNF w czasie diagnozy lub przed nią. Niepewnym jest, czy wystąpienie wątrobowo--śledzionowego chłoniaka T-komórkowego związane jest ze stosowaniem inhibitora TNF czy ze stosowaniem inhibitora TNF w skojarzeniu z tymi immunosupresantami.

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2017 roku zamieszczono informacje, że stosowanie adalimumabu u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej zdarzeń niepożądanych.

Ciężkie zakażenia

U chorych stosujących adalimumab występuje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń dotyczących różnych układów narządów, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu. U chorych stosujących leki TNF-alfa odnotowano zakażenia oportunistyczne (często o

charakterze wieloogniskowym), wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy, pasożyty oraz inne oportunistyczne patogeny wywołujące m.in. aspergiliozę, kandydozę, histoplazmozę, listeriozę, pneumocytozę czy gruźlicę.

Leczenia adalimumabem nie należy rozpoczynać u chorych z aktywnym zakażeniem, w tym zakażeniem o charakterze miejscowym. Chorzy w wieku powyżej 65 r.ż. oraz z innymi schorzeniami towarzyszącymi lub chorzy przyjmujący jednocześnie leki immunosupresyjne (np. kortykosteroidy czy metotreksat) są narażeni w większym stopniu na zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem należy ocenić potencjalne korzyści oraz ryzyko stosowania adalimumabu u chorych m.in. z trwałymi lub nawracającymi zakażeniami, z występującymi oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie, z predyspozycjami lub zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń, narażonych na gruźlicę, przebywających na terenach endemicznego występowania gruźlicy lub grzybic.

W przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia lub posocznicy należy przerwać stosowanie adalimumabu. Jeśli w trakcie terapii u chorego wystąpi nowe zakażenie należy wykonać niezbędne badania i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze.

Gruźlica

U chorych otrzymujących adalimumab raportowano o przypadkach gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę, również u chorych otrzymujących w przeszłości leczenie przeciwgruźlicze. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej). Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia adalimumabem wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia obecności zarówno czynnej, jak i utajonej gruźlicy. Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych adalimumabem, wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. W celu oceny zasadności rozpoczynania terapii przeciwgruźliczej wskazane jest konsultowanie indywidualnych przypadków z odpowiednim specjalistą.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

U chorych ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczone nowotwory skóry (z wyjątkiem czerniaka) należy ostrożnie rozważyć rozpoczęcie stosowania leków TNF-alfa lub kontynuację stosowania u chorych ze zdiagnozowanymi innymi nowotworami.

W kontrolowanej części badań klinicznych inhibitorów TNF, w tym adalimumabu zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych u chorych otrzymujących terapię inhibitorami TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. W trakcie kontrolowanej części 39 międzynarodowych badań klinicznych przeprowadzonych dla adalimumabu wśród m.in. chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, chorobę Leśniowskiego-Crohna, łuszczycę, ropnie mnogie pach oraz zapalenie błony naczyniowej oka, podstawnokomórkowe oraz kolczystokomórkowe nowotwory skóry (inne niż czerniak) obserwowano wśród 7973 chorych otrzymujących adalimumab z częstością wynoszącą 0,7 (95% CI: 0,48; 1,03) na 100 pacjentolat w porównaniu z 0,7 (95% CI: 0,41; 1,17) na 100 pacjentolat wśród 4848 chorych otrzymujących placebo (mediana czasu trwania leczenia 4 miesiące). W międzynarodowych kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych dla adalimumabu w leczeniu dorosłych chorych, poza chłoniakiem i nowotworami skóry innymi niż czerniak najczęściej występowały rak piersi, jelita grubego, prostaty, płuc oraz czerniak. Częstość występowania nowotworów nie różniła się w znaczący sposób wśród uczestników badań klinicznych i w populacji ogólnej.

Nowotwory skóry inne niż czerniak występowały wśród chorych leczonych adalimumabem z częstością 0,8 (95% CI: 0,52; 1,09) na 100 pacjentolat w porównaniu do 0,2 (95% CI: 0,10; 0,59) na 100 pacjentolat w grupie kontrolnej. Wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub chorych z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA (ang. *Psoralen Ultra-Violet A* – fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów), należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia adalimumabem.

W kontrolowanej części 39 przeprowadzonych dla adalimumabu badań klinicznych częstość występowania chłoniaków u dorosłych chorych otrzymujących inhibitory TNF była większa w porównaniu do grupy kontrolnej (2 i 1 przypadek odpowiednio w grupie 7973 chorych otrzymujących adalimumab oraz 4848 chorych z grupy kontrolnej). Na podstawie badań klinicznych kontrolowanych i niekontrolowanych, gdzie mediana czasu leczenia chorych wynosiła około 0,7 lat (24605 chorych, 40215 pacjentolat) częstość występowania chłoniaka w grupie otrzymującej adalimumab wynosiła odpowiednio 0,11 na 100 pacjentolat, co stanowi wartość około trzykrotnie wyższą niż w populacji ogólnej. Jednakże należy podkreślić, że uczestnicy badania leczeni na różne choroby o podłożu zapalnym, przyjmujący długotrwałe leki immunosupresyjne stanowią grupę zwiększonego ryzyka w porównaniu do populacji

ogólnej. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych inhibitorami TNF. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych inhibitorem TNF.

Reakcje nadwrażliwości

W związku z przyjmowaniem adalimumabu obserwowano przypadki anafilaksji oraz obrzęku naczynioruchowego. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie adalimumabu i rozpocząć właściwe leczenie. W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (w tym wysypki, pokrzywki, reakcji anafilaktycznej oraz innych alergicznych objawów polekowych).

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U przewlekłych nosicieli HBV⁵⁰, otrzymujących inhibitory TNF, w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Większość odnotowanych przypadków występowała u chorych jednocześnie przyjmujących inne leki wpływające na układ immunologiczny, które mogły przyczynić się do wystąpienia reaktywacji HBV. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się ostrożność w podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia adalimumabem. Nie istnieją dane dotyczące bezpieczeństwa oraz skuteczności zapobiegania reaktywacji HBV podczas jednoczesnego stosowania leków TNF-alfa oraz przeciwwirusowych. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia adalimumabem, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy przerwać leczenie adalimumabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego. Bezpieczeństwo wznowienia terapii inhibitorami TNF po wystąpieniu reaktywacji HBV nie zostało zbadane, dlatego też przy podejmowaniu decyzji o wznowieniu leczenia adalimumabem u takich chorych należy

⁵⁰ ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B

zachować szczególną ostrożność, wdrażając szczegółowe monitorowanie stanu zdrowia chorych.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie leków-anty TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie adalimumabu u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. W przypadku wystąpienia zaburzeń demielinizacyjnych w trakcie leczenia należy przerwać leczenie adalimumabem. Związek pomiędzy występowaniem zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego a zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka nie jest znany.

Reakcje hematologiczne

Odnotowano rzadkie przypadki pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem inhibitorów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim chorym stosującym adalimumab należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na dyskrazję krwi lub zakażenia (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia adalimumabem u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Równoczesne podawanie anakinry lub abataceptu oraz inhibitora TNF

Brakuje wystarczających informacji dotyczących jednoczesnego stosowania adalimumabu innych leków biologicznych. Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi (np. anakinra i abatacept) lub innymi inhibitorami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zastoinowa niewydolność serca

Zgłaszano występowanie nowych przypadków lub nasilenie istniejącej zastoinowej niewydolności serca, a w badaniach klinicznych odnotowano wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych z zastoinową niewydolnością serca stosujących inhibitory TNF. Nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca zaobserwowano także u chorych przyjmujących adalimumab. Należy zachować ostrożność oraz prowadzić dokładne monitorowanie u chorych z niewydolnością serca, którym podawany jest adalimumab.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie adalimumabem może powodować powstawanie autoprzeciwciał i rzadko wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Jeśli po leczeniu adalimumabem u chorego wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny należy przerwać leczenie.

Szczepienia

Chorzy leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych

Do najcięższych działań niepożądanych należą ciężkie zakażenia i nowotwory złośliwe.

W badaniach klinicznych dla produktu leczniczego Humira® najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była reakcja związana z wlewem (rumień i/lub świąd, krwotok, ból lub obrzęk), która wystąpiła u 20% chorych leczonych adalimumabem w porównaniu do 14% wśród otrzymujących placebo. Większość przypadków określono jako łagodną i niepowodującą przerwania terapii. Z powodu wystąpienia działań niepożądanych wśród chorych z RZS leczenie przerwało 7% chorych przyjmujących adalimumab w porównaniu do 4% chorych otrzymujących placebo. Najczęstsze działania niepożądane będące powodem przerwania leczenia u chorych z RZS obejmowały zaostrzenie objawów choroby (0,7%), wysypkę (0,3%) oraz zapalenie płuc (0,3%).

Zakażenia

W części z grupą kontrolną spośród 39 badań klinicznych, wśród dorosłych chorych na RZS, łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS), chorobę Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy,

łuszczycę, zapalenie śluzówki oraz zapalenie błony naczyniowej oka (ZBN), otrzymujących adalimumab (7973) lub placebo (4848), odnotowano występowanie ciężkich zakażeń (w tym: m.in. zapalenie płuc, zakaźne zapalenie stawów, zakażenia pooperacyjne, zapalenie tkanki łącznej zapalenie uchyłków i odmiedniczkowe zapalenie nerek) z częstością odpowiednio 4,3/100 pacjentolat vs 2,9/100 pacjentolat.

Gruźlica i zakażenia oportunistyczne

W grupie 24605 chorych przyjmujących adalimumab w ramach 52 ogólnościatowych badań z lub bez grupy kontrolnej dotyczących RZS, ŁZS, choroby Crohna, wrzodziejącego zapalenia okrężnicy, łuszczycy, zapalenia śluzówki macicy oraz ZBN częstość występowania aktywnej gruźlicy wynosiła 0,20/100 pacjentolat. W podgrupie 10 113 amerykańskich i kanadyjskich chorych przyjmujących produkt leczniczy Humira® częstość występowania aktywnej gruźlicy wynosiła 0,05/100 pacjentolat. W raportach występowała gruźlica prosówkowa, limfatyczna, otrzewnej i płuc. Większość przypadków gruźlicy miała miejsce w ciągu 8 miesięcy od rozpoczęcia terapii i może obrazować nawrót lub utajoną chorobę. Przypadki ciężkich zakażeń oportunistycznych raportowano z częstością 0,05/100 pacjentolat. Część przypadków gruźlicy i ciężkich zakażeń zakończyła się zgonem chorego.

Autoprzeciwiactwa

W badaniach u chorych na RZS, 12% chorych leczonych adalimumabem i 7% chorych przyjmujących placebo, którzy przed rozpoczęciem leczenia mieli negatywne miano przeciwciał ANA uzyskało pozytywne miano w 24.-tym tygodniu. U dwóch z 3046 chorych leczonych adalimumabem rozwinęły się objawy kliniczne sugerujące nowe wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Poprawa stanu chorych nastąpiła po przerwaniu terapii. U żadnego z chorych nie wystąpiła nefropatia toczniowa czy objawy związane z ośrodkowym układem nerwowym. Długoterminowy wpływ leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych nie jest znany.

Wzrost poziomu enzymów wątrobowych

Raportowano przypadki ciężkich zaburzeń wątroby u chorych stosujących inhibitory TNF. W badaniach produktu leczniczego Humira® u chorych na RZS, ŁZS i ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa) wzrost poziomu stężenia AIAT we krwi większy od 3-krotnej wartości górnej granicy normy wystąpił u 3,5% chorych przyjmujących adalimumab i u 1,5% chorych przyjmujących placebo. Większość z tych chorych przyjmowała leki powodujące

wzrost poziomu enzymów wątrobowych, więc związek pomiędzy adalimumabem a wzrostem poziomu enzymów wątrobowych nie jest jasny.

Immunogenność

U chorych na RZS, uczestniczących w badaniach klinicznych, test na obecność przeciwciał dla adalimumabu przeprowadzono w kilku punktach czasu w trakcie okresu 6. do 12.-stu miesiący. U około 5% (58 z 1062) dorosłych chorych na RZS przyjmujących adalimumab przynajmniej raz w ciągu leczenia rozwinął się niski poziom przeciwciał przeciw adalimumabowi, które neutralizowały jego działanie *in vitro*. Rozwój przeciwciał rzadziej występował u chorych przyjmujących równocześnie metotreksat niż u chorych przyjmujących adalimumab jako monoterapię (1% vs 12%). Nie zaobserwowano żadnej oczywistej korelacji pomiędzy rozwojem przeciwciał a działaniami niepożądanymi. U chorych przyjmujących ADA w monoterapii co drugi tydzień częściej może występować rozwój przeciwciał niż w przypadku dawkowania co tydzień. Wśród chorych przyjmujących rekomendowaną dawkę 40 mg co drugi tydzień jako monoterapię odpowiedź ACR 20 była niższa u chorych, u których rozwinęły się przeciwciała niż u chorych, u których stwierdzono ich brak. Długoterminowa immunogenność produktu leczniczego Humira® jest nieznana.

Badania kliniczne u chorych na RZS

Analizowano dane dla 2468 chorych na RZS przyjmujących produkt leczniczy Humira®. 2073 chorych przyjmowało go przez 6 miesięcy, 1497 przez okres dłuższy niż 1 rok. 1380 chorych przyjmowało go w ramach 4 prawidłowo zaprojektowanych badań klinicznych. Produkt leczniczy Humira® był badany głównie w badaniach z grupą kontrolną placebo i okresem obserwacji do 36 miesięcy. Średni wiek populacji wynosił 54 lata, 77% badanych stanowiły kobiety, 91% badanych stanowiły osoby rasy białej, aktywność choroby określona została jako umiarkowana do ciężkiej. Większość chorych przyjmowała adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień.

Tabela 71. Zdarzenia niepożądane występujące u przynajmniej 5% chorych leczonych produktem leczniczym Humira® w badaniach z grupą kontrolną (4 badania kliniczne)

Zdarzenia niepożądane		ADA 40 mg w iniekcji s.c. co drugi tydzień N = 705	Placebo N = 690
Układ oddechowy	Zakażenie górnych dróg oddechowych	17%	13%
	Zapalenie zatok	11%	9%
	Grypa	7%	6%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności	9%	8%
	Ból brzucha	7%	4%
Testy laboratoryjne*	Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych	8%	7%
	Hipercholesterolemia	6%	4%
	Hiperlipidemia	7%	5%
	Hematuria	5%	4%
	Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej	5%	3%
Inne	Ból głowy	12%	8%
	Wysypka	12%	6%
	Przypadkowy uraz	10%	8%
	Reakcje związane z wlewem**	8%	1%
	Ból pleców	6%	4%
	Zakażenie dróg moczowych	8%	5%
	Nadciśnienie	5%	3%

*nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych były raportowane jako działania niepożądane w badaniach europejskich

**bez rumienia, świądu, krwotoków, bólu lub obrzęku

Rzadziej występujące zdarzenia niepożądane w badaniach klinicznych dla RZS

Zdarzenia niepożądane które występowały u mniej niż 5% chorych przyjmujących produkt leczniczy Humira®:

- ⊕ ogólne: ból kończyn, ból miednicy, operacja chirurgiczna, ból w klatce piersiowej;
- ⊕ układ sercowo-naczyniowy: arytmia, migotanie przedsionków, ból w klatce piersiowej, zaburzenia tętnicy wieńcowej, zatrzymanie akcji serca, nadciśnienie tętnicze, zawał

mięśnia sercowego, kołatanie serca, wysięk osierdzia, zapalenie osierdzia, omdlenie, tachykardia;

- ⊗ układ pokarmowy: zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka i jelit, krwotok z przewodu pokarmowego, martwica wątroby, wymioty;
- ⊗ układ endokrynologiczny: zaburzenia przytarczycy;
- ⊗ układ hematologiczny i limfatyczny: agranulocytoza, polycytemia;
- ⊗ zaburzenia metaboliczne i odżywiania: odwodnienie, nieprawidłowe gojenie, ketoza, gammapatia monoklonalna, obrzęki obwodowe;
- ⊗ układ mięśniowo-szkieletowy: zapalenie stawów, zaburzenia kostne, złamanie kości (nie spontaniczne), martwica kości, zaburzenia w obrębie stawów, skurcze mięśni, miastenia, piogeniczne zapalenie stawów, zapalenie błony maziowej;
- ⊗ nowotwory: gruczolakorak;
- ⊗ układ nerwowy: splątanie, parestezja, krwiak podtwardówkowy, drżenie;
- ⊗ układ oddechowy: astma, skurcz oskrzeli, duszność, upośledzenie funkcji płuc, wysięk opłucnowy;
- ⊗ zmysły: zaćma;
- ⊗ zakrzepica: zakrzep w kończynie dolnej;
- ⊗ układ moczowo-płciowy: zapalenie pęcherza moczowego, kamica nerkowa, zaburzenia miesiączkowania.

Zdarzenia niepożądane raportowane po dopuszczeniu produktu na rynek

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano podczas stosowania produktu leczniczego Humira® po wprowadzeniu go na rynek. Ze względu na to, że zdarzenia te są raportowane dobrowolnie z populacji o niepewnej wielkości, nie zawsze możliwe jest wiarygodne określenie częstości występowania lub związku z ekspozycją na adalimumab.

- ⊗ zaburzenia żołądkowo-jelitowe: zapalenie uchyłków, perforacja jelita grubego, w tym perforacje związane z zapaleniem uchyłków i perforacje wyrostka robaczkowego związane z zapaleniem wyrostka robaczkowego, zapalenie trzustki;
- ⊗ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka;
- ⊗ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby;
- ⊗ zaburzenia układu immunologicznego: sarkoidoza;
- ⊗ nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): rak z komórek Merkel (rak neuroendokryny skóry);

- ⊗ zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia związane z demielinizacją (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barré'a), udar;
- ⊗ zaburzenia układu oddechowego: śródmiąższowa choroba płuc, w tym zwłóknienie płuc, zatorowość płucna;
- ⊗ reakcje skórne: zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry, rumień wielopostaciowy, nowa lub nasilająca się łuszczyca (wszystkie podrodziny, w tym krostkowa i krostkowa stóp i dłoni), łysienie;
- ⊗ zaburzenia naczyń krwionośnych: ogólnoustrojowe zapalenie naczyń, zakrzepica żył głębokich.

3.13.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.13.4.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Zakażenia

Chorzy otrzymujący inhibitory TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń. Chorych należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem leczniczym Humira®. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne. Leczenia adalimumabem nie wolno rozpoczynać u chorych z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. Chorych, u których w czasie leczenia wystąpi nowe zakażenie, należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u chorego wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie adalimumabu należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając użycie adalimumabu u chorych z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Ciężkie zakażenia

U chorych otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznice spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym

zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*. Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U chorych otrzymujących adalimumab informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej). Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i utajonej gruźlicy. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia adalimumabem. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych adalimumabem, wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych chorych wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie rozwinęła się gruźlica.

Chorych należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia adalimumabem lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U chorych otrzymujących adalimumab obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u chorych otrzymujących inhibitory TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U chorych, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy

podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie adalimumabu.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U przewlekłych nosicieli HBV, otrzymujących inhibitory TNF, w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia adalimumabem, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy przerwać leczenie adalimumabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie leków-anty TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie adalimumabu u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira® oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych, a inne niż ciężkie reakcje alergiczne obserwowano niezbyt często. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie adalimumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych inhibitorów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, u chorych otrzymujących inhibitory TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Jednak przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych inhibitorami TNF. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych inhibitorem TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania adalimumabu wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelita. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem.

Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub chorych, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego, dlatego należy zachować szczególną ostrożność, rozważając zastosowanie adalimumabu u tych chorych.

Wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub chorych z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia adalimumabem. U chorych leczonych inhibitorami TNF, w tym adalimumabem, odnotowano również informacje o czerniaku i raku z komórek Merkla.

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego inhibitora TNF, u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u chorych leczonych infliksymabem w porównaniu do grupy kontrolnej. Wszyscy chorzy byli nałogowymi palaczami. Należy, zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek inhibitora TNF u chorych na POChP oraz u nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego.

Reakcje hematologiczne

Odnotowano rzadkie przypadki pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem inhibitorów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim chorym stosującym adalimumab należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladeść). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia adalimumabem u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Chorzy leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego inhibitora TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U chorych otrzymujących adalimumab informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność, stosując adalimumab u chorych z łagodną niewydolnością serca – klasa I/II wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Adalimumab jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności

serca. Należy przerwać leczenie adalimumabem u chorych, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie adalimumabem może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo, jaki może być wpływ długookresowego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu adalimumabem u chorego wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia.

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub inhibitorów TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym inhibitorem TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi inhibitorami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi inhibitorami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zabiegi chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u chorych leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Chorego, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia adalimumabem, należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.

Stosowanie u chorych w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych adalimumabem chorych powyżej 65 r.ż. (3,6%) była większa niż u chorych poniżej 65 r.ż. (1,4%). Niektóre z zakażeń powodowały

zgon. Podczas leczenia chorych w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

3.13.4.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Produkt leczniczy Humira® badano u 9 506 chorych w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez co najmniej 60 miesięcy. W badaniach tych uczestniczyli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz chorzy na osiową spondyloartropatię, łuszczycowe zapalenie stawów, chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, łuszczycę, chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych oraz chorzy z zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 chorych otrzymujących adalimumab oraz 3 801 chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla chorych przyjmujących adalimumab i 5,4% dla chorych z grup kontrolnych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak Humira®, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira®, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym). Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli poniżej, działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach.

Tabela 72.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem

Adalimumab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki) (ICD-10: J00-J06) [^]	Bardzo często
	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów	Często
	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków ¹⁾	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	Często
	chłoniak*, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak*	Niezbyt często
	białaczka ¹⁾	Rzadko
	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy ¹⁾ , rak z komórek Merkla (neuroendokryny nowotwór złośliwy skóry) ¹⁾	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość (ICD-10: D72)	Bardzo często
	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	Często

	Adalimumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	samoistna plamica małopłytkowa	Niezbyt często
	Pancytopenia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)	Często
	sarkoidoza ¹⁾ , zapalenie naczyń	Niezbyt często
	anafilaksja ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie stężenia lipidów (ICD-10: E75)	Bardzo często
	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	Często
Zaburzenia psychiczne	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	Często
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy (ICD-10: G44)	Bardzo często
	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	Często
	udar mózgu ¹⁾ , drżenia mięśniowe, neuropatia	Niezbyt często
	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia w obrębie oka	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	Często
	podwójne widzenie	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	Często
	głuchota, szumy uszne	Niezbyt często
Zaburzenia serca	tachycardia	Często
	zawał mięśnia sercowego ¹⁾ , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	Niezbyt często
	zatrzymanie akcji serca	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak	Często
	tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	astma, duszność, kaszel	Często
	zator tętnicy płucnej ¹⁾ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹⁾	Niezbyt często
	zwłóknienie płuc ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha (ICD-10: R10), nudności i wymioty (ICD-10: R11)	Bardzo często
	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	Często
	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	Niezbyt często

	Adalimumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	perforacja jelita ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10: R74)	Bardzo często
	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	Niezbyt często
	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B1), autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹⁾	Rzadko
	niewydolność wątroby ¹⁾	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (w tym złuszczająca się wysypka) (ICD-10: R74)	Bardzo często
	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycza krostkowa dłoni i stóp) ¹⁾ , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie ¹⁾ , świąd	Często
	poty nocne, blizna	Niezbyt często
	rumień wielopostaciowy ¹⁾ , zespół Stevensa-Johnsona ¹⁾ , obrzęk naczynioruchowy ¹⁾ , zapalenie naczyń skóry ¹⁾	Rzadko
	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹⁾	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe (ICD-10: M00-M99)	Bardzo często
	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	Często
	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy	Niezbyt często
	zespół toczniopodobny ¹⁾	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, krwimocz	Często
	oddawanie moczu w nocy	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia) (ICD-10: T80)	Bardzo często
	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka ¹⁾	Często
	Zapalenie	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	zaburzenia gojenia	Często

* w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

¹⁾ w tym dane z doniesień spontanicznych

^kody ICD-10 podano dla zdarzeń występujących bardzo często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* [7] oraz *Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych* [25]

3.13.4.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% chorych leczonych adalimumabem wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu do 7,2% chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

Zakażenia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok u chorych leczonych adalimumabem oraz 1,46 na pacjentorok u chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość chorych kontynuowała stosowanie adalimumabu po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u chorych leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumabu u dorosłych i dzieci, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydioidomykoza, zakażenie *Pneumocystis*, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i mogła być wyrazem zaostżenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych dla adalimumabu trwających, co najmniej 12 tygodni m.in. u chorych na umiarkowane lub ciężkie czynne RZS, zeszywniające

zapalenie stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycę, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, ZBN, chorobę Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, obserwowany współczynnik występowania (95% CI) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 pacjentolat u 5 291 chorych leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacjentolat u 3 444 chorych z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u chorych leczonych adalimumabem oraz 3,8 miesiąca u chorych z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% CI) nowotworów skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 pacjentolat u chorych leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 pacjentolat u chorych z grup kontrolnych. Z tych nowotworów skóry, współczynniki występowania (95% CI) nowotworów płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 pacjentolat u chorych leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacjentolat u chorych z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% CI) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 pacjentolat u chorych leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacjentolat u chorych z grup kontrolnych.

Rozpatrując łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6 427 chorych i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i nowotwory skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania nowotworów skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjentolat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u chorych na RZS, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosił około 2,7 na 1000 pacjentolat. Zgłaszane współczynniki występowania nowotworów skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1000 pacjentolat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o rzadkich przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem.

Autoprzeciwiąca

Próbki surowicy chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwiąt. W tych badaniach klinicznych, u 11,9% chorych leczonych produktem Humira® i u 8,1% chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwiąt przeciwwądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3441 leczonych produktem Humira®, we wszystkich badaniach stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów, pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu leczniczego Humira® u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności AIAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Humira® i 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach chorzy ze zwiększoną aktywnością aminotrasferazy alaninowej nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednak po wprowadzeniu leku do obrotu u chorych otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, w tym autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

3.13.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu URPLW MiPB 2008

W komunikacie wydanym przez URPLW MiPB w 2008 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu Humira® poinformowano o odnotowaniu 3 przypadków wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w okresie od wprowadzenia leku do obrotu tj. w latach 2002-2008. Wysoki stopień zjadliwości tego nowotworu implikuje

niekorzystne rokowanie. Dwóch z 3 chorych przyjmowało jednocześnie azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z powodu współistniejącej choroby zapalnej jelit, jednakże nie można wykluczyć potencjalnego związku wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego ze stosowaniem adalimumabu. W przypadku wystąpienia u chorych leczonych adalimumabem objawów chłoniaków oraz/lub hepatosplenomegalii z lub bez uogólnionego powiększenia obwodowych węzłów chłonnych lub istotnej limfocytozy w krwi obwodowej należy brać pod uwagę rozpoznanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. Zgodnie z zapowiedzią zawartą w treści komunikatu stosowne ostrzeżenie w celu minimalizacji potencjalnego ryzyka zostało zamieszczone w ChPL oraz ulotce dla chorego.

3.13.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Humira®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do lipca 2017 roku.

Tabela 73.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	11 590
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	6 239
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 914
Zaburzenia układu immunologicznego	1 356
Zaburzenia endokrynologiczne	250
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 396
Zaburzenia psychiczne	1 565
Zaburzenia układu nerwowego	5 387

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia w obrębie oka	1 413
Zaburzenia ucha i błędnika	491
Zaburzenia serca	2 541
Zaburzenia naczyniowe	2 069
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4 662
Zaburzenia żołądka i jelit	6 575
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 205
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5 484
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6 691
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 331
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	631
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	632
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	240
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	11 030
Badania diagnostyczne	4 744
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3 461
Uwarunkowania społeczne	412
Procedury medyczne i chirurgiczne	2 280
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	262

Łącznie odnotowano 85 851 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zaburzenia żołądka i jelit, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).

3.13.7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania adalimumabu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 74.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	66222
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	12556
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	5694
Zaburzenia układu immunologicznego	5379
Zaburzenia endokrynologiczne	909
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7823
Zaburzenia psychiczne	13271
Zaburzenia układu nerwowego	40489
Zaburzenia w obrębie oka	8410
Zaburzenia ucha i błędnika	2933
Zaburzenia serca	7971
Zaburzenia naczyniowe	9649
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	31041
Zaburzenia żołądka i jelit	56161
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3336
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	51799
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	55632
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	6304
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1954
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4400
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	697
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	167446
Badania diagnostyczne	25878
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	53009
Uwarunkowania społeczne	1762
Procedury medyczne i chirurgiczne	9386
Kwestie związane z produktem	11127

U chorych leczonych adalimumabem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

(w tym torbiele i polipy), zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach i zaburzenia związane z produktem.

4. Ograniczenia

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

- ⊗ w ramach II etapu przeglądu odnaleziono jedynie 3 abstrakty konferencyjne do randomizowanego badania *DE019* porównującego ADA+MTX vs MTX, w których wyszczególniono wyniki dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS. Badanie *DE019* potencjalnie mogło być wykorzystane do porównania pośredniego, ale wśród abstraktów przedstawiających wyniki dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, jedynie w przypadku abstraktu konferencyjnego *Keystone 2004* przedstawiono dane zarówno dla grupy badanej i kontrolnej, przy czym dane te dotyczyły jedynie 3 wyników dla progresji radiograficznej a dla wskazanych wartości średnich w abstrakcie nie podano wartości SD. Wykonanie porównania na podstawie danych z tego abstraktu nie było zatem możliwe. W związku z powyższym, w ramach analizy klinicznej przedstawiono ocenę skuteczności ADA+csDMARDs vs PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, na podstawie 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych. W ramach analizy wykonano zatem bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem refundowanego w Polsce komparatora w populacji nieco szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym. Przedstawione dane stanowią jednak najlepsze dostępne dowody. Dodatkowo, w ramach analizy uzupełniającej, przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA+csDMARDs z publikacji do odnalezionych badań jednoramiennych i badania *DE019*, w których wyszczególniono dane dla chorych na RZS o umiarkowanej aktywności (wartość wskaźnika DAS 28 mieściła się w zakresie od $\geq 3,2$ do $\leq 5,1$). Należy także zauważyć iż przedstawienie w ramach analizy, wyników porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu względem csDMARDs w populacji chorych do której włączono także chorych z dużą aktywnością RZS, czyli chorych którzy potencjalnie mogą zaniżyć skuteczność badanej interwencji, jest podejściem konserwatywnym. Przedstawione wyniki dla skuteczności ADA, w przypadku populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS byłyby najprawdopodobniej bardziej korzystne (szczegółowo zagadnienie to omówiono w rozdziale 6);

- ⊗ część wyników nie została opublikowana w formie pełnotekstowych publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentu *EMA 2004, ACBD 2003*, abstraktu i [REDACTED] oraz abstraktów konferencyjnych *Keystone 2004, van Vollenhoven 2009* i *van Vollenhoven 2010*;
- ⊗ badania *ALTARA, STAR* i *DE019* opisano jako podwójnie zaślepienie, jednak tylko w publikacji do badania *ALTARA* przedstawiono szczegółowe informacje na temat zaślepienia chorych i zespołu oceniającego wyniki. Dlatego też ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych w badaniu *STAR* i *DE019* uznano za niemożliwe do oszacowania;
- ⊗ w badaniu *STAR* dane dotyczące odpowiedzi ACR po 12 tygodniach przedstawiono jedynie na wykresie, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych;
- ⊗ dla części punktów końcowych w badaniu *STAR* przedstawiono analizę w podgrupach. Podgrupa chorych stosujących w czasie trwania badania ≥ 3 leki z grupy csDMARDs i chorych stosujących w czasie trwania badania inne csDMARDs np. sole złota, penicylinę była mało liczna, w związku z czym wyniki dla tych podgrup obarczone są ryzykiem niepewności. W publikacji *EMA 2004* wskazano, iż analiza w podgrupach w badaniu *STAR* stanowiła analizę eksploracyjną;
- ⊗ w raporcie, z badań *STAR* i *ALTARA* przedstawiono dodatkowo wyniki, dla których nie były dostępne pełne dane np. wartości średnie bez SD, co uniemożliwiało wykonanie obliczeń dla istotności statystycznej różnic między grupami dla tych punktów końcowych⁵¹. Wyniki te przedstawiono w ramach analizy uzupełniającej;
- ⊗ odnotowano rozbieżności między niektórymi danymi dla badania *STAR* przedstawionymi w publikacji *Furst 2003*, a danymi przedstawionymi np. w publikacji *EMA 2004* – wyjaśnienie rozbieżności jest utrudnione;
- ⊗ powtarzające się wyniki z posteru i abstraktu konferencyjnego *Burmester 2012* przedstawiono w analizie na podstawie posteru gdyż [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

⁵¹ w części przypadków istotność statystyczną różnic między grupami określono na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów publikacji

się chorych z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). Do badania *ALTARA* włączono chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na ≥ 1 csDMARDs (MTX lub LEF). W publikacji nie przedstawiono jednak szczegółowych danych na temat liczby i rodzaju stosowanych uprzednio csDMARDs. W badaniu *STAR* co najmniej 2 leki z grupy csDMARDs zastosowano uprzednio u 182 (57,2%) chorych w grupie badanej i u 191 (60,1%) chorych z grupy kontrolnej. W badaniu *Kleinert 2012* w populacji ogólnej MTX uprzednio zastosowano u 83% chorych;

- ⊕ populacja docelowa obejmuje chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami anty-TNF. W badaniu *Kleinert 2012*, w populacji ogólnej uprzednie leczenie przynajmniej jednym lekiem biologicznym zastosowano u 30,0% chorych. W badaniu *ReAct* w populacji ogólnej uprzednio infliksymab (INF) lub etanercept (ETA) zastosowano u 14% chorych. Należy jednak zauważyć iż zarówno w badaniu *Kleinert 2012* jak i badaniu *ReAct* nie wskazano u ilu chorych z podgrupy z umiarkowanym RZS stosowano uprzednio leki biologiczne. Co więcej w publikacji *Kleinert 2012* wskazano iż u chorych włączonych do badania wskaźnik DAS 28 w chwili rozpoczęcia badania był tym wyższym im więcej chory stosował uprzednio leków biologicznych. Można zatem przypuszczać iż podgrupy chorych z umiarkowanym RZS wyszczególnione w badaniu *Kleinert 2012* i badaniu *ReAct*, głównie obejmowały chorych uprzednio nieleczonych biologicznie;
- ⊕ zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, ADA w programie należy stosować w skojarzeniu z MTX lub leflunomidem lub sulfasalazyną (w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania MTX). W badaniach włączonych do analizy, jedynie w przypadku badania *DE019* w grupie badanej ADA podawano wyłącznie w skojarzeniu z MTX. W pozostałych badaniach ADA mógł być stosowany w skojarzeniu z MTX, leflunomidem, sulfasalazyną, preparatami złota i/lub lekami przeciwmalarycznymi. W publikacji do badania *ALTARA* wskazano jednak informację, iż chwili randomizacji MTX stosowało od 84 do 87% chorych. W badaniu *STAR* w grupie badanej MTX stosowało 56,0% chorych, w tym jako ADA+MTX 36%

chorych, a w grupie badanej 17,9% chorych nie stosowało csDMARDs (część chorych otrzymywała zatem ADA w monoterapii). W badaniu *Kleinert 2012*, MTX stosowało w ramach terapii skojarzonej z ADA 54% chorych. W badaniu *ReAct*, ADA+csDMARDs w podgrupie chorych z umiarkowanym RZS stosowało 78,5% chorych (część chorych otrzymywała zatem ADA w monoterapii). W badaniu *ReAlise*, csDMARDs w populacji ogólnej w ramach leczenia towarzyszącego stosowało 76,7% chorych (b/d dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS);

- ⊕ jako komparator w analizie wskazano MTX stosowany w skojarzeniu z innymi csDMARDs oraz leflunomid, sulfazalazynę i chlorochinę stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. W publikacji *Furst 2003* wskazano, iż w badaniu *STAR* w grupie kontrolnej MTX w monoterapii otrzymało 36% chorych, a 15% chorych w grupie kontrolnej nie stosowało csDMARDs (chorzy otrzymywali tylko PLC). W badaniu *ALTARA* nie przedstawiono szczegółowych danych na temat stosowanego leczenia towarzyszącego. Umieszczono jedynie informację, iż chorzy kontynuowali stosowanie stabilnego (przez ≥ 3 mies.) schematu terapii RZS, w ramach, której podawano leki przeciwmalaryczne, NLPZ, paracetamol i/lub kortykosteroidy stosowane doustnie (<10 mg prednizon lub jego ekwiwalentu/dobę) oraz że chorzy kontynuowali w czasie trwania badania także stosowanie MTX lub LEF w stabilnych dawkach zdefiniowanych zgodnie z protokołem;
- ⊕ zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku pozostałych publikacji przedstawiających dane dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, okres obserwacji dla analizowanych punktów końcowych nie przekraczał 12 miesięcy. W badaniach *STAR* i *ALTARA* wyniki analizowano po 3 i 6 miesiącach okresu obserwacji, co odpowiada zaleceniom odnośnie czasu oceny zmiany aktywności choroby u chorych na RZS, wskazanym w aktualnie obowiązującym *Programie lekowym leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej wykonano porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ADA+csDMARDs względem PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. Ocenę przeprowadzono na podstawie wyników 2 randomizowanych badań klinicznych:

- ⊗ *ALTARA* (publikacja *Kennedy 2014*);
- ⊗ *STAR* (publikacje *Furst 2003*, *Yount 2007*, *Pincus 2008*, *EMA 2004* i *ACBD 2003*).

Dodatkowo w ramach analizy uzupełniającej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności ADA+csDMARDs u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności, na podstawie następujących badań klinicznych, w których wyszczególniono dane dla chorych, u których wartość wskaźnika DAS 28 mieściła się w zakresie od $\geq 3,2$ do $\leq 5,1$:

- ⊗ jednoramienne, otwarte badanie *ReAct* oraz obserwacyjne, jednoramienne badanie *ReAlise* stanowiące kontynuację badania *ReAct* (publikacja *Burmester 2008*, abstrakt konferencyjny *Burmester 2012* i [REDACTED]);
- ⊗ randomizowane badanie *DE019* (abstrakt konferencyjny *Keystone 2004*, abstrakt konferencyjny *van Vollenhoven 2009* i abstrakt konferencyjny *van Vollenhoven 2010*);
- ⊗ jednoramienne, obserwacyjne badanie *Kleinert 2012*.

Analizę uzupełniono dodatkową oceną bezpieczeństwa dla opiniowanej technologii medycznej.

ADA+csDMARDs vs PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej – porównanie bezpośrednie

Ocena skuteczności

W badaniu *ALTARA* odnotowano istotnie statystycznie większy wpływ terapii ADA+csDMARDs na zmianę wartości **wskaźnika DAS 28(4)-ESR** po 12 tyg. względem wartości początkowych, w porównaniu z grupą stosującą PLC+csDMARDs. W obu grupach zmiana wskaźnika była istotna klinicznie tj. większa niż o 1,2 pkt. Po 12 tygodniach terapii średnia wartość wskaźnika DAS 28(4)-ESR w badaniu wynosiła 4,31 w grupie stosującej

ADA+csDMARDs oraz 5,26 w grupie otrzymującej PLC+csDMARDs. Różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Zarówno w badaniu *ALTARA* jak i w badaniu *STAR*, dla ogólnej populacji chorych, wykazano, iż częstość występowania odpowiedzi **ACR20** była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej ADA+csDMARDs niż w grupie stosującej PLC+csDMARDs. Wartość NNT wynosiła od 4 do 6 (zależnie od badania), co świadczy o dużej sile badanej interwencji. Co ważne w badaniu *STAR* odpowiedź ACR20 odnotowano w czasie pierwszej wizyty kontrolnej (2. tyg.) u 34% chorych stosujących ADA+csDMARDs i jedynie u 9% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie (p-wartość $\leq 0,001$). W badaniu *STAR* (publikacje *Furst 2003* i *EMA 2004*) dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania odpowiedzi ACR20 po 24 tygodniach leczenia w podgrupach chorych wyróżnionych w zależności od liczby i rodzaju leków z grupy csDMARDs, stosowanych w badaniu w ramach leczenia wspomagającego. We wszystkich analizowanych podgrupach, z wyjątkiem podgrupy chorych stosujących w czasie trwania badania LEF, częstość występowania odpowiedzi ACR20 była większa wśród chorych stosujących ADA+csDMARDs niż wśród chorych otrzymujących PLC+csDMARDs. W publikacji *EMA 2004* wskazano, że mała częstość występowania odpowiedzi ACR20 w podgrupie chorych stosujących ADA + LEF może być związana z wysokim odsetkiem utraty chorych w tej podgrupie.

Podobnie jak w przypadku odpowiedzi ACR20, częstość występowania odpowiedzi **ACR50** i **ACR70** także zarówno w badaniu *ALTARA* jak i w badaniu *STAR*, dla ogólnej populacji chorych, była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej ADA+csDMARDs niż w grupie stosującej PLC+csDMARDs.

Średnia zmiana liczby **obrzękniętych i bolesnych stawów** względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej ADA+csDMARDs niż w grupie otrzymującej PLC+csDMARDs (zarówno w badaniu *ALTARA* jak i w badaniu *STAR*).

W badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia średni **wskaźnik ogólnego stanu zdrowia** w ocenie chorego i w ocenie lekarza był mniejszy w grupie badanej niż kontrolnej. Różnica między grupami w odniesieniu do średniej zmiany względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez chorego i przez lekarza, w obu analizowanych badaniach była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Złagodzenie lub wyeliminowanie bólu stanowi ważny efekt terapeutyczny u chorych na RZS. W badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia, średnie **nasilenie bólu** było mniejsze w grupie badanej niż kontrolnej. Średnia zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych była zarówno w badaniu *ALTARA* jak i w badaniu *STAR* istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej. W obu badaniach średnia zmiana nasilenia bólu w grupie badanej była także istotna klinicznie (zmniejszenie natężenia bólu o powyżej 11 pkt. na skali VAS).

Również średnia **zmiana stężenia CRP** względem wartości początkowych była większa w grupie badanej niż kontrolnej w obu analizowanych badaniach, a różnica między grupami była znamienne statystycznie.

Elementem służącym do oceny stopnia niepełnosprawności w ramach kwestionariusza HAQ jest wskaźnik **HAQ-DI**. Wzrost wyniku kwestionariusza HAQ, świadczy o pogorszeniu się sprawności i mniejszej skuteczności leczenia. Zmiana wyniku o co najmniej 0,22 pkt. jest uważana za istotną klinicznie. W badaniu *ALTARA* po ok. 12 tygodniach obserwacji, średnia zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych, wynosiła 0,8 w grupie badanej i 0,3 w grupie kontrolnej. Według p-wartości wskazanej przez autorów publikacji różnica między grupami była istotna statystycznie. W badaniu *STAR* po 24 tygodniach obserwacji, średnia zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych także była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej i wynosiła odpowiednio 0,51 i 0,26. Zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych w grupie badanej w obu badaniach była istotna klinicznie.

Zmęczenie u chorych na RZS jest często odczuwane wyjątkowo silnie, utrzymując się bez związku z wykonywanymi wcześniej czynnościami. Kwestionariusz **FACIT-F** służy do oceny zmęczenia u osób przewlekle chorych. W badaniu *STAR*, zarówno po 12 tygodniach jak i po 24 tygodniach obserwacji, średni wynik kwestionariusza FACIT-F był o około 4 punkty większy w grupie stosującej ADA+csDMARDs niż w grupie kontrolnej. Oznacza to, iż w grupie badanej odnotowano mniejszą męczliwość mierzoną w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami zarówno po 12 tygodniach obserwacji jak i po 24 tygodniach była istotna statystycznie. W badaniu *STAR* po 24 tygodniach w grupie badanej odnotowano istotną klinicznie poprawę wyniku kwestionariusza FACIT-F (zmiana wyniku o ≥ 3 pkt.)

W badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia zmiana wyniku kwestionariusza **SF-36** względem wartości początkowych w zakresie wszystkich 4 ocenianych komponentów (tj. zdrowia

fizycznego, zdrowia psychicznego, bólu w obrębie ciała i witalności) była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej.

W badaniu *STAR* po 24 tygodniach leczenia, w związku z utrzymującą się aktywnością choroby **terapię ratującą** ogółem zastosowano u 24 (7,5%) chorych w grupie badanej oraz u 42 (13,2%) chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Ocena bezpieczeństwa

W badaniach *STAR* i *ALTARA* nie odnotowano istotnych różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania **zgonu, działań niepożądanych** powstałych w czasie trwania leczenia ogółem oraz działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia w ciągu 24 godzin od podania leku i **ciężkich działań niepożądanych** powstałych w czasie trwania leczenia (w tym częstości występowania gruźlicy płucnej i limfopenii).

W badaniu *ALTARA* **ciężkie zdarzenia niepożądane** wystąpiły u 3 chorych stosujących ADA i u 1 chorego w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Również w badaniu *STAR* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w ogólnej populacji chorych. W przypadku analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę stosowanych w czasie trwania badania leków z grupy csDMARDs, wskazano, iż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w przypadku chorych stosujący w czasie trwania badania 2 leki z grupy csDMARDs, występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej.

W odniesieniu do częstości występowania **ciężkich zakażeń** ogółem zarówno w badaniu *ALTARA* jak i badaniu *STAR*, nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zarówno w badaniu *ALTARA* jak i w badaniu *STAR* nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania **zdarzeń niepożądanych** ogółem (także w przypadku analizy w podgrupach wyszczególnionych w zależności od liczby csDMARDs stosowanych w ramach leczenia wspomagającego w badaniu *STAR*). Odnotowane zdarzenia niepożądane miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia (w tym ≥ 3 . stopniu nasilenia) lub zagrażające życiu oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania leku

W wytycznych *EMA 2015* wskazano, iż w populacji chorych wykazujących nieskuteczność csDMARDs, osiągnięcie niskiej aktywności choroby (wskaźnik DAS 28 <3,2 według kryteriów EULAR) jest bardziej prawdopodobne niż osiągnięcie remisji i stanowi ważniejszy cel terapii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

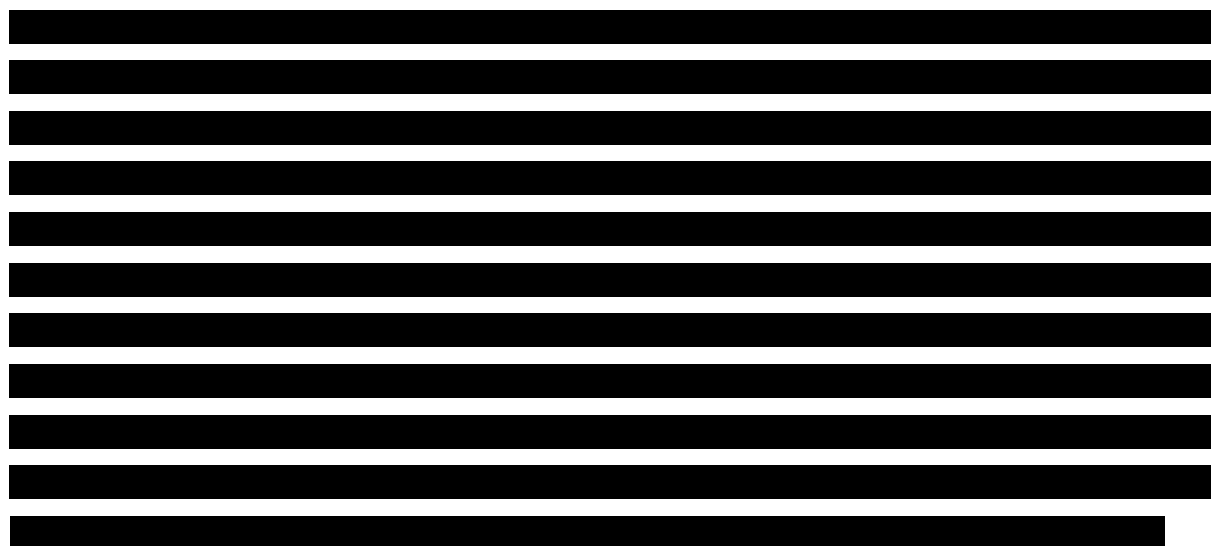
W abstrakcie konferencyjnym *van Vollenhoven 2009* wskazano, że średni wynik **HAQ** dla zdrowej populacji osób wynosi $\leq 0,49$ a dla chorych na RZS $\leq 1,2$. W badaniu *DE019* u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS po zastosowaniu ADA przez 12 miesięcy, odnotowano redukcję wyniku HAQ do wartości średniej wynoszącej 0,45 co mieści się w zakresie prawidłowego wyniku dla populacji osób zdrowych. [REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu *DE019* u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, po 52 tygodniach terapii ADA odnotowano **redukcję zmodyfikowanego całkowitego wskaźnika Sharpa** względem

wartości początkowych, redukcję wskaźnika zwężenia szpar stawowych względem wartości początkowych i redukcję wskaźnika erozji stawów względem wartości początkowych.

Ocena bezpieczeństwa



Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W odnalezionych **komunikatach PRAC** wskazano na:

- ⊗ zidentyfikowanie podczas stosowania adalimumabu przypadków występowania kłębuszkowego zapalenia nerek. W wyniku oceny dostępnych danych dla produktu Humira® stwierdzono brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem kłębuszkowego zapalenia nerek;
- ⊗ potrzebę wykonania wnikliwej zbiorczej analizy przypadków wystąpienia ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej (Zespół Sweet'a) u chorych stosujących adalimumab;
- ⊗ stwierdzono, iż ze względu na brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem niedokrwistości autoimmunohemolitycznej nie wymaga się podejmowania dodatkowych czynności przez podmiot odpowiedzialny, jednakże zalecane jest dalsze monitorowanie bezpieczeństwa w odniesieniu do w/w zgłoszenia;
- ⊗ możliwość występowania drgawek w trakcie stosowania adalimumabu. Na podstawie analizy przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny danych literaturowych oraz

danych pochodzących z badań klinicznych oraz zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu komitet stwierdził brak wystarczających dowodów wskazujących na bezpośredni związek między stosowaniem adalimumabu a występowaniem zdarzenia;

- ⊗ przypadki występowania glejaka oraz innych nowotworów mózgu u chorych poddawanych leczeniu adalimumabem. Zaznaczono, że szacunkowo częstość występowania przypadków glejaka oraz nowotworów mózgu u chorych stosujących adalimumab nie jest większa niż w populacji ogólnej. Dodatkowo nie jest prawdopodobne oddziaływanie adalimumabu na mózg ze względu na rozmiar cząsteczki leku, uniemożliwiający jej przekroczenie bariery krew-mózg;
- ⊗ występowanie przypadków zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej związanego ze stosowaniem adalimumabu. Komitet wskazał na mechanizm związany z supresją odpowiedzi immunologicznej występującą w odpowiedzi na zaprzestanie przyjmowania inhibitorów TNF-alfa i podkreślił konieczność prowadzenia dalszego postępowania wyjaśniającego przypadki występowania zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej oraz określenia czasu, w jakim po odstawieniu adalimumabu pojawiają się pierwsze objawy IRIS. Komitet zalecił uwzględnienie w/w zgłoszenia w kolejnym dokumencie PSUR wraz z przeglądem odnotowanych przypadków występowania IRIS podczas leczenia adalimumabem;
- ⊗ zidentyfikowanie przypadków występowania wrzodów (w tym owrzodzeń skóry), związanych ze stosowaniem adalimumabu. Zwrócono uwagę na wspólne cechy odnotowanych zdarzeń jak również na fakt, że zgłaszane w przeszłości przez chorych stosujących adalimumab zaburzenia procesu gojenia mogą mieć wpływ na stan chorych z wrzodami;
- ⊗ oceniono dane dotyczące występowania zapalenia skórno-mięśniowego w trakcie stosowania adalimumabu. W związku z faktem odnotowania przypadków występowania zapalenia skórno-mięśniowego przed rozpoczęciem terapii adalimumabem stwierdzono brak wystarczających dowodów wskazujących, że bezpośrednim powodem występowania zdarzenia było stosowanie adalimumabu.

W dokumencie EMA 2014 na podstawie oceny PSUR zalecono aktualizację ChPL Humira® poprzez dopisanie zapaleń naczyń o nieznannej częstości występowania. Mimo, że zależność pomiędzy przyjmowaniem adalimumabu a ich występowaniem nie może być wiarygodnie określona z powodu ograniczonej dostępności danych, w kilku z tych przypadków związek taki jest co najmniej możliwy.

W komunikatach FDA wskazano na przypadki występowania histoplazmozy i innych inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych leczonych inhibitorami TNF, wskazano na przypadki występowania białaczki, chłoniaków oraz nowych przypadków łuszczycy u dzieci oraz osób w wieku dojrzewania leczonych inhibitorami TNF, zamieszczono informację o zaktualizowaniu ChPL całej klasy inhibitorów TNF- α o zapis dotyczący ryzyka wystąpienia zakażenia bakteriami *Legionella* oraz *Listeria*, wskazano na przypadki występowania wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u chorych przyjmujących inhibitory TNF, wskazano, że inhibitory TNF tłumią działanie układu immunologicznego poprzez blokowanie aktywności TNF i wskazano że poprzez system raportowania zdarzeń niepożądanych wykryto nowe sygnały bezpieczeństwa dotyczące zaburzeń systemu nerwowego u chorych przyjmujących inhibitory TNF. Informacje przedstawione w tych komunikatach zamieszczono w najnowszej wersji *ChPL Humira®*.

W dokumencie FDA wydanym w 2017 roku wskazano następujące zdarzenia niepożądane zaobserwowane podczas stosowania produktu leczniczego Humira® po wprowadzeniu go na rynek:

- ⊗ zaburzenia żołądkowo-jelitowe: zapalenie uchyłków, perforacja jelita grubego, w tym perforacje związane z zapaleniem uchyłków i perforacje wyrostka robaczkowego związane z zapaleniem wyrostka robaczkowego, zapalenie trzustki;
- ⊗ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka;
- ⊗ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby;
- ⊗ zaburzenia układu immunologicznego: sarkoidoza;
- ⊗ nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): rak z komórek Merkel (rak neuroendokryny skóry);
- ⊗ zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia związane z demielinizacją (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barré'a), udar;
- ⊗ zaburzenia układu oddechowego: śródmiąższowa choroba płuc, w tym zwłóknienie płuc, zatorowość płucna;
- ⊗ reakcje skórne: zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry, rumień wielopostaciowy, nowa lub nasilająca się łuszczycy (wszystkie podrodziny, w tym krostkowa i krostkowa stóp i dłoni), łysienie;
- ⊗ zaburzenia naczyń krwionośnych: ogólnoustrojowe zapalenie naczyń, zakrzepica żył głębokich.

Ze względu na to, że zdarzenia te są raportowane dobrowolnie z populacji o niepewnej wielkości, nie zawsze możliwe jest wiarygodne określenie częstości występowania lub związku z ekspozycją na adalimumab.

W ChPL Humira® wskazano, iż w głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 chorych otrzymujących adalimumab oraz 3 801 chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego. Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla chorych przyjmujących adalimumab i 5,4% dla chorych z grup kontrolnych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak Humira®, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira®, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym). Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczeniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

W **komunikacie wydanym przez URPLW MiPB** w 2008 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu Humira® poinformowano o odnotowaniu 3 przypadków wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w okresie od wprowadzenia leku do obrotu tj. w latach 2002-2008. Dwóch z 3 chorych przyjmowało jednocześnie azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z powodu współistniejącej choroby zapalnej jelit, jednakże nie można wykluczyć potencjalnego związku wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego ze stosowaniem adalimumabu.

Według **zgłoszeń z bazy ADRReports** wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze,

zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zaburzenia żołądka i jelit, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).

Ocena stosunku korzyści do zagrożeń

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono na podstawie informacji zawartych w raporcie oceniającym dla produktu leczniczego Humira® stosowanego w leczeniu chorych na RZS, wydanym przez EMA w 2004 roku. [REDACTED]

W publikacji EMA wskazano, iż skuteczności adalimumabu w populacji dorosłych chorych na RZS o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej, u których odnotowano niepowodzenie wcześniejszej terapii csDMARDs, w tym MTX, została odpowiednio udowodniona. Dostępne dane dotyczące porównywalności klinicznej są ograniczone, ale wykazują biorównoważność między badaniami klinicznymi a materiałami handlowymi w odniesieniu do farmakokinetyki i nie wskazują znaczących różnic w krótkotrwałej immunogenności lub ogólnej skuteczności i bezpieczeństwie ADA. Ogólny profil bezpieczeństwa adalimumabu wydaje się charakterystyczny dla terapii anty-TNF. Stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Humira® oceniono jako korzystny.

Wnioski

Wyniki analizy klinicznej wskazują na wyższą skuteczność ADA względem csDMARDs w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, dla kluczowych efektów zdrowotnych tj. istotne klinicznie obniżenie wskaźnika DAS 28, wyższa częstość występowania odpowiedzi ACR, większa redukcja liczby obrzękniętych i bolesnych stawów oraz wskaźnika ogólnego stanu zdrowia, istotne klinicznie obniżenie stopnia nasilnia bólu czy istotna klinicznie zmiana wyniku HAQ-DI i mniejsza męczliwość według kwestionariusza

FACIT-F. Przedstawione w analizie wyniki dotyczące skuteczności ADA+csDMARDs u chorych, u których wartość wskaźnika DAS 28 mieściła się w zakresie od $\geq 3,2$ do $\leq 5,1$ wskazują iż zastosowanie ocenianej interwencji w populacji docelowej pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka chorych z odpowiedzią ACR, niską aktywnością RZS, minimalną aktywnością RZS i chorych z remisją choroby oraz chorych z prawidłowym wynikiem HAQ $< 0,49$. Przedstawione w analizie wyniki oceny bezpieczeństwa wskazują zaś, że profil bezpieczeństwa ADA jest akceptowalny i charakterystyczny dla grupy inhibitorów TNF.

Biorąc pod uwagę wymienione korzyści z zastosowania ADA i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Humira® w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem).

6. Dyskusja

Celem analizy klinicznej dla produktu leczniczego Humira® (adalimumab), jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z wybranym komparatorem w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem).

W czasie II etapu przeglądu odnaleziono jedynie 3 abstrakty konferencyjne do randomizowanego badania *DE019* porównującego ADA+MTX vs MTX, w których wyszczególniono wyniki dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS. Badanie *DE019* potencjalnie mogło być wykorzystane do porównania pośredniego, ale wśród abstraktów przedstawiających wyniki dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, jedynie w abstrakcie konferencyjnym *Keystone 2004* przedstawiono dane dla grupy badanej i kontrolnej, przy czym dane te dotyczyły jedynie 3 wyników dla progresji radiograficznej i dla wskazanych wartości średnich w abstrakcie nie podano wartości SD. Wykonanie porównania na podstawie danych z tego abstraktu nie było zatem możliwe. W związku z powyższym, zgodnie z kryteriami włączenia w II etapie przeglądu, do analizy włączono 2 randomizowane, podwójnie zaślepiene

Atzeni 2014 [4] w której porównywano skuteczność leków z grupy anty-TNF (ADA, ETA i INF) u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS względem chorych z dużą aktywnością RZS. Do analizy tej włączono chorych z rejestru LOHREN, u których wykazano nieskuteczność ≥ 1 leku z grupy csDMARDs. Wyniki przedstawione w publikacji wskazują, iż częstość występowania remisji oraz umiarkowanej i dobrej odpowiedzi według kryteriów EULAR była większa wśród chorych z umiarkowaną aktywnością RZS niż chorych z dużą aktywnością RZS, stosujących anty-TNF.

W ramach analizy przedstawiono wyniki z randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem wybranego komparatora w populacji szerszej niż populacja docelowa. Należy jednak zauważyć, iż w raporcie dodatkowo w ramach uzupełniającej analizy przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA+csDMARDs z publikacji, w których wyszczególniono dane dla chorych na RZS o umiarkowanej aktywności (wartość wskaźnika DAS 28 mieściła się w zakresie od $\geq 3,2$ do $\leq 5,1$) – jednoramienne, interwencyjne, otwarte badanie *ReAct*, jednoramienne, obserwacyjne badanie *ReAlise*, randomizowane badanie *DE019*, jednoramienne, obserwacyjne badanie *Kleinert 2012*.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one do pomiarów efektywności leczenia chorych na RZS, takich jak remisja kliniczna i niska aktywność choroby, odpowiedź ACR, liczba obrzękniętych i tkliwych stawów czy wynik HAQ. Także waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna. Oceniane punkty końcowe są kluczowe we wnioskowaniu na temat zasadności stosowania opiniowanej technologii medycznej w rozpatrywanej populacji chorych.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Ponieważ skuteczność ADA względem csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej oceniono na podstawie 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych, wiarygodność wewnętrzna analizy powinna być oceniana jako wysoka. Jednak ponieważ w ramach niniejszej analizy dodatkowo przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ADA+csDMARDs w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS na podstawie badań jednoramiennych lub pojedynczego

ramienia z badania randomizowanego (dane o jakości średniej, niskiej lub bardzo niskiej według oceny GRADE), wiarygodność wewnętrzną oceniano jako średnią.

W ramach analizy nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji docelowej.

W ramach analizy przedstawiono wyniki z randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem wybranego komparatora w populacji szerszej niż populacja docelowa tj. w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, a chorzy o dużej aktywności RZS mogli potencjalnie zaniżyć wyniki skuteczności badanej interwencji. Należy jednak zauważyć, iż w raporcie dodatkowo w ramach uzupełniającej analizy przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA+csDMARDs z publikacji, w których wyszczególniono dane dla chorych na RZS o umiarkowanej aktywności. Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, do programu kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). W badaniach *ALTA* i *STAR* uczestniczyli dorośli chorzy na aktywne RZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na ≥ 1 csDMARDs⁵³ (w tym po niepowodzeniu MTX). W badaniach tych uczestniczyli głównie chorzy z rasy białej, niestosujący uprzednio leków biologicznych. W analizie przedstawiono także wyniki skuteczności ADA u chorych z umiarkowanym RZS z randomizowanego badania klinicznego *DE019* oraz z obserwacyjnych, jednoramiennych badań klinicznych. W badaniu *DE019* średnia liczba wcześniej stosowanych csDMARDs wynosiła 2,4. W badaniu *Kleinert 2012* ≥ 1

⁵³ co najmniej 2 leki z grupy csDMARDs zastosowano uprzednio w badaniu *STAR* u 182 (57,2%) chorych w grupie badanej i u 191 (60,1%) chorych z grupy kontrolnej.

csDMARDs zastosowano uprzednio u 95,7% chorych (w tym u 83% chorych zastosowano uprzednio MTX). W badaniu *ReAct* w podgrupie chorych z umiarkowanym RZS średnia liczba stosowanych uprzednio csDMARDs wynosiła 2,8. Wyniki z badań randomizowanych dla populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej oraz badań przedstawiających dane dla chorych z umiarkowanym RZS, dla wspólnych punktów końcowych (wskaźnik DAS 28, odpowiedź ACR i wynik HAQ) są zbieżne, a wręcz często korzystniejsze w przypadku chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Należy także zauważyć iż zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. W badaniach *STAR* i *ALTARA* wyniki analizowano po 3 i 6 miesiącach okresu obserwacji, co odpowiada zaleceniom odnośnie czasu oceny zmiany aktywności choroby u chorych na RZS, wskazanym w aktualnie obowiązującym Programie lekowym.

. W przypadku pozostałych publikacji przedstawiających dane dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, okres obserwacji dla analizowanych punktów końcowych nie przekraczał 12 miesięcy. Analizowane okresy obserwacji odpowiadają zatem czasowi stosowania ADA w programie lekowym. W związku z powyższym uznano, że wiarygodność zewnętrzna analizy powinna zostać oceniona jako wysoka. Badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji.

Przedstawione w raporcie wyniki dla populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej wskazują, iż zastosowanie ADA+csDMARDs wpływa na istotnie statystycznie większą zmianę wartości wskaźnika DAS 28 w 12 tyg. względem wartości początkowych, w porównaniu z grupą stosującą PLC+csDMARDs. Podanie ADA pozwala także uzyskać po 12 i po 24 tygodniach leczenia istotnie statystycznie większą częstość występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 niż w grupie stosującej PLC+csDMARDs. Wartość NNT dla częstości występowania odpowiedzi ACR20 i ACR50 w ogólnej populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej wynosiła od 4 do 6 (zależnie od badania), co świadczy o dużej sile badanej interwencji. Zastosowanie adalimumabu w porównaniu do PLC+csDMARDs pozwala także uzyskać istotnie statystycznie większą średnią zmianę liczby obrzękniętych i bolesnych

stawów, ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez lekarza i chorego, czy CRP względem wartości początkowych. Złagodzenie lub wyeliminowanie bólu stanowi ważny efekt terapeutyczny u chorych na RZS. Średnia zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych była zarówno w badaniu *ALTARA* jak i w badaniu *STAR* istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej. W obu analizowanych badaniach dla populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej wskazano iż zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych w grupie badanej była istotna klinicznie. Należy także zauważyć, iż zgodnie z wynikami badania *STAR* po 24 tygodniach leczenia, w związku z utrzymującą się aktywnością choroby terapię ratującą ogółem zastosowano u 7,5% chorych w grupie badanej oraz u 13,2% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Korzystny wpływ terapii potwierdzają także, przedstawione w raporcie w ramach uzupełniającej analizy, wyniki dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS (wskaźnik DAS 28 $\geq 3,2$ i $\leq 5,1$), stosujących ADA. [REDACTED]

[REDACTED] Należy także zauważyć iż w badaniu *DE019* u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS po zastosowaniu ADA przez 12 miesięcy, odnotowano redukcję wyniku HAQ do wartości średniej wynoszącej 0,45 co mieści się w zakresie prawidłowego wyniku dla populacji osób zdrowych ($\leq 0,49$). Zgodnie z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, po 12 miesiącach terapii ADA odnotowano również redukcję zmodyfikowanego całkowitego wskaźnika Sharpa względem wartości początkowych, redukcję wskaźnika zwiężenia szpar stawowych względem wartości początkowych i redukcję wskaźnika erozji stawów względem wartości początkowych.

Pod kątem oceny bezpieczeństwa, w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, dla okresu obserwacji wynoszącego 12-24. tygodnie nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonu, działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia ogółem oraz działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia w ciągu 24 godzin od podania leku, ciężkich działań

niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia (w tym częstości występowania gruźlicy płucnej i limfopenii), ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych ogółem. Odnotowane zdarzenia niepożądane miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia (w tym ≥ 3 . stopniu nasilenia) lub zagrażające życiu oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania leku badanego lub wycofania chorego z badania, również występowały w analizowanych badaniach ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej.

Według danych przedstawionych w *CHPL Humira*® [7] chorzy otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia, gruźlicę (w tym jej reaktywację), zaburzenia neurologiczne czy nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne czy reakcje hematologiczne. Należy jednak zauważyć iż w publikacji *EMA 2004* [40] wskazano iż nie odnotowano by częstość występowania przypadków nowotworów wzrastała z wydłużającym się czasem stosowania ADA, a ogólna częstość występowania nowotworów nie różniła się istotnie od przewidywanej w programie epidemiologicznym Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych. W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zakażeń ogółem zarówno w badaniu *ALTARA* jak i w badaniu *STAR*, nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych jedynie wysypka (10,7% vs 6,0%), ból pleców (5,3% vs 1,6%), reakcje w miejscu wkłucia (19,5% vs 11,6%) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. W publikacji *Furst 2003* wskazano jednak, iż wszystkie przypadki reakcji w miejscu wkłucia miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, a większość reakcji w miejscu wkłucia dotyczyła bólu w miejscu wkłucia. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, w tym reaktywacji gruźlicy lub zakażenia oportunistycznego, nowotworów, zespołu toczniopodobnego czy wzrostu stężenia transferazy alaninowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. W badaniu *STAR* analizowano częstość występowania u chorych przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał przeciw ds-DNA. Po 24 tygodniach pozytywny wynik na obecność przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał przeciw ds-DNA wśród chorych z początkowym wynikiem negatywnym, występował w badaniu częściej wśród chorych stosujących ADA niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami pod kątem oceny częstości występowania negatywnego wyniku na obecność przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał przeciw ds-DNA wśród chorych z początkowym wynikiem pozytywnym. W *CHPL Humira*® [7] wskazano iż tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi

jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Podkreślono jednak iż nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

[Redacted content]

Reumatoidalne zapalenie stawów to jako układowa autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, charakteryzująca się symetrycznym destrukcyjnym zapaleniem stawów. Przyjmuje się, że w Polsce choroba ta dotyczy około 1% dorosłej populacji, co oznacza, że schorzenie to przyczynia się do niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 000 osób. Przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów, pomimo stosowanej farmakoterapii, ma charakter przewlekły z częstymi nawrotami, prowadzącymi do postępującego zniszczenia chrząstki

stawowej i tkanek okołostawowych, deformacji stawów oraz do niepełnosprawności i przedwczesnego zgonu chorego. Częstym objawem choroby jest występowanie sztywności porannej, której stopień nasilenia i czas trwania jest proporcjonalny do stadium zaawansowania choroby. W przebiegu RZS dochodzi również do zmian pozastawowych, obejmujących m. in. zanik mięśni, zapalenie pochewek ścięgien i samych ścięgien, powstawanie guzków reumatoidalnych oraz zmiany w narządach wewnętrznych, a do najczęstszych powikłań układowych w przebiegu RZS należą m. in. zapalenie naczyń, amyloidoza reaktywna, włóknienie płuc [11]. Chorzy na RZS żyją przeciętnie 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, których przyczyną jest RZS. Objawy związane z przebiegiem RZS mają niewątpliwy wpływ na funkcjonowanie fizyczne u chorych, szczególnie biorąc pod uwagę dyskomfort związany z odczuwanym bólem i zmęczeniem. Z perspektywy chorego, złagodzenie lub wyeliminowanie bólu stanowi ważny cel terapeutyczny. Zmęczenie u chorych na RZS jest często odczuwane wyjątkowo silnie, utrzymując się bez związku z wykonywanymi wcześniej czynnościami. U chorych obserwuje się gorsze wyniki w ocenie parametrów jakości życia w porównaniu z populacją osób zdrowych. Na jakość życia chorych na RZS wpływają głównie inwalidztwo, uporczywy ból, zmęczenie i depresja. Niepełnosprawność fizyczna spowodowana rozwojem RZS negatywnie wpływa na zdolność chorego do wykonywania codziennych aktywności czy produktywność w pracy. W całkowitych kosztach ponoszonych przez społeczeństwo z tytułu leczenia i opieki nad osobami z reumatoidalnym zapaleniem stawów dominują koszty pośrednie, ponoszone z tytułu niezdolności do pracy, zwolnień lekarskich oraz rehabilitacji [11].

Należy zwrócić uwagę, iż na korzystne rokowanie u chorych na RZS, zwłaszcza w aspekcie destrukcji stawów i sprawności chorego, szczególny wpływ ma czas, który upłynął od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoczęcia odpowiedniego, najskuteczniejszego leczenia. Nieodpowiednio dobrane leczenie zaostrza postęp choroby. Analiza międzynarodowych baz danych wskazuje, iż niższy wskaźnik DAS 28 w chwili rozpoczęcia terapii pozwala zwiększyć szansę na osiągnięciu remisji. Uszkodzenie stawów, będące najczęstszym powikłaniem choroby, prowadzi do upośledzenia funkcjonowania fizycznego oraz codziennych aktywności, odczuwania bólu i zmęczenia, niezdolności do pracy oraz obniżenia jakości życia, a w konsekwencji znacząco obciąża ekonomicznie i społecznie chorego oraz system opieki zdrowotnej. W ostatnich latach, m.in. z powodu rozpowszechnienia terapii biologicznych, zwiększa się odsetek chorych z utrzymującą się

niską aktywnością choroby [11]. Aktualnie w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, ADA mogą jednak otrzymywać wyłącznie chorzy z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy [27].

Umiarkowana aktywność RZS może dotyczyć około 40% wszystkich chorych na RZS [370]. Obecnie chorzy na RZS, u których występuje umiarkowana aktywność choroby, w celu osiągnięcia docelowej wartości wskaźnika DAS 28 wynoszącej poniżej 3,2 (niska aktywność choroby), mogą w Polsce stosować wyłącznie niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby. Większość powszechnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu destrukcję stawów, lecz jej nie hamują. Wyniki badania *ERAN 2011* jednoznacznie wskazują, iż prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji klinicznej, niskiej aktywności choroby lub niskiego wyniku HAQ w czasie 2 lub 3 lat leczenia konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niskie jeśli wskaźnik DAS 28 po 1 roku leczenia csDMARDs pozostał u chorych na RZS w zakresie od 3,2 do 5,1. W publikacji *Filipowicz-Sosnowska 2007* wskazano, iż po 3 latach stosowania tradycyjnych DMARDs znaczny odsetek chorych przerywa leczenie, głównie z powodu jego nieskuteczności i/lub objawów niepożądanych [11].

Przedstawione w raporcie wyniki analizy klinicznej uzasadniają zasadność stosowania ADA w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). Wskazują one bowiem na wyższą skuteczność ADA względem csDMARDs dla kluczowych efektów zdrowotnych tj. istotne klinicznie obniżenie wskaźnika DAS 28, wyższa częstość występowania odpowiedzi ACR, większa redukcja liczby obrzękniętych i bolesnych stawów oraz wskaźnika ogólnego stanu zdrowia, istotne klinicznie obniżenie stopnia nasilenia bólu czy istotna klinicznie zmiana wyniku HAQ-DI i mniejsza męczliwość według kwestionariusza FACIT-F. Przedstawione w analizie wyniki dotyczące skuteczności ADA+csDMARDs u chorych, u których wartość wskaźnika DAS 28 mieściła się w zakresie od $\geq 3,2$ do $\leq 5,1$ wskazują, iż zastosowanie ocenianej interwencji pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka chorych z odpowiedzią ACR, niską aktywnością RZS, minimalną aktywnością RZS i chorych z remisją choroby oraz chorych z prawidłowym wynikiem HAQ $< 0,49$. Przedstawione w

analizie wyniki oceny bezpieczeństwa wskazują zaś, że profil bezpieczeństwa ADA u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności jest akceptowalny.

Należy zaznaczyć, iż w stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2014 roku podkreślono, iż ponieważ w Polsce jedynie chorzy z wysoką aktywnością choroby mogą być kwalifikowani do leczenia biologicznego daje to mniejsze szansę na osiągnięcie u chorego celu terapeutycznego jakim jest remisja lub niska aktywność choroby. W stanowisku wskazano iż takich ograniczeń nie stawiają rekomendacje europejskie. W krajach tj. Hiszpania, Dania, Holandia, Norwegia i Słowenia dopuszcza się zastosowanie inhibitorów TNF u chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby [11]. W publikacji *Hyrich 2009* [20] wskazano że terapia anty-TNF u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS może być tak efektywna kosztowo jak w przypadku chorych z dużą aktywnością RZS, zwłaszcza gdy model ekonomiczny oparty jest na zmianach wyniku kwestionariusza oceny niepełnosprawności (HAQ), który stanowi czynnik predykcyjny upośledzenia zdolności do wykonywania pracy czy śmiertelności u chorych na RZS.

W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem).

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione w rejestrach badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register* badania zakończone i nieopublikowane, niezakończone oraz planowane dla ocenianej interwencji, które potencjalnie mogłyby zawierać dane dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS i spełniać kryteria włączenia wskazane w rozdziale 3.4.2.

Tabela 75

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Five Year, Post-marketing Observational Study to Follow-up Patients With Rheumatoid Arthritis or Psoriatic Arthritis Who Are Treated With HUMIRA (Adalimumab)</i>	NCT01078558	Badanie trwające, w fazie po zakończeniu rekrutacji chorych	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne, prospektywne	5-letnia obserwacja chorych na RZS, ŁZS lub ZZSK leczonych produktem Humira®.	Maj 2004	Grudzień 2017

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Two-Cohort Randomized Phase II, Double-Blind, Parallel Group Study in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0853 Compared With Placebo and Adalimumab in Patients With an Inadequate Response to Previous Methotrexate Therapy (Cohort 1) and Compared With Placebo in Patients With an Inadequate Response to Previous TNF Therapy (Cohort 2)</i>	NCT02833350	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Genentech, Inc	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa GDC-0853 względem PLC i ADA u chorych na aktywne RZS, z nieadekwatną odpowiedzią na MTX (kohorta 1) lub MTX+anty-TNF	Wrzesień 2016	Lipiec 2018
<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing ABT-494 to Placebo and to Adalimumab in Subjects With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Background of Methotrexate (MTX) and Who Have an Inadequate Response to MTX (MTX-IR)</i>	NCT02629159	Badanie w fazie rekrutacji chorych	AbbVie	Randomizowan, podwójnie zaślepione	Porównanie skuteczności ABT-494, adalimumabu i placebo u chorych na RZS o umiarkowanym do ciężkiego stopniu aktywności, którzy przyjmują stabilne dawki MTX i wykazali nieadekwatną odpowiedź na MTX.	Grudzień 2015	Sierpień 2017
<i>Progress at Work - The Impact of Adalimumab on Work Related Productivity in Patients With Rheumatoid Arthritis</i>	NCT02362074	Badanie w fazie rekrutacji chorych	AbbVie	Obserwacyjne, prospektywne	Opis wpływu leczenia adalimumabem na produktywność związaną z pracą i obciążenia finansowe chorych na RZS w Kanadzie.	Styczeń 2015	Sierpień 2020

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Real-World Outcome of Adalimumab on Rheumatoid Arthritis Patients in Taiwan</i>	NCT02616380	Badanie trwające, w fazie po zakończeniu rekrutacji chorych	AbbVie	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena wpływu leczenia adalimumabem na jakość życia związaną ze stanem zdrowia i produktywność w pracy u chorych na RZS na Tajwanie.	Listopad 2015	Grudzień 2017
<i>Special Investigation in Patients With Rheumatoid Arthritis (Combo Study; Adalimumab With High Dose Methotrexate)</i>	NCT01736189	Badanie trwające, w fazie po zakończeniu rekrutacji chorych	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia adalimumabem i wysokimi dawkami metotreksatu u chorych na RZS	Wrzesień 2012	Grudzień 2017
<i>Long Term Documentation of the Safety and Efficacy as Well as the Effects on Quality of Life and Work Productivity in Patients With Rheumatoid Arthritis Under HUMIRA® (Adalimumab) in Routine Clinical Practice (AGL)</i>	NCT01076205	Badanie w fazie rekrutacji chorych	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena bezpieczeństwa, skuteczności i wpływu na jakość życia oraz produktywność u chorych na RZS leczonych produktem leczniczym Humira®	Wrzesień 2009	Sierpień 2017
<i>Real-World Outcome of Adalimumab on Rheumatoid Arthritis Patients in China</i>	NCT02668640	Badanie w fazie rekrutacji chorych	AbbVie	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena wpływu leczenia adalimumabem na jakość życia związaną ze stanem zdrowia i produktywność u chorych na RZS w Chinach.	Maj 2016	Czerwiec 2018

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Multicenter Phase III Study of the Efficacy and Safety of Olokizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Inadequately Controlled by Methotrexate Therapy</i>	NCT02760407	Badanie w fazie rekrutacji chorych	R-Pharm	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności olokizumabu względem ADA i PLC u chorych na RZS z nieadekwatną odpowiedzią na metotreksat.	Maj 2016	Grudzień 2019
<i>A Post-Marketing Observational Study (PMOS) to Determine the Effectiveness and Patient Satisfaction With Adalimumab Treatment in Patients With Rheumatoid Arthritis (PASSION Study)</i>	NCT01383421	Badanie zakończone, nieopublikowane.	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne	Badanie i opis skuteczności adalimumabu w leczeniu RZS oraz zadowolenia chorego w kontekście funkcjonalności w ramach programu wsparcia pacjenta	Wrzesień 2011	Kwiecień 2016
<i>A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multicenter Study to Demonstrate Similar Efficacy and to Compare Safety and Immunogenicity of GP2017 and Humira® in Patients With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis</i>	NCT02744755	Trwające, w fazie po rekrutacji chorych.	Sandoz	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii GP2017 i ADA u chorych na RZS.	Marzec 2016	Styczeń 2017
<i>An Observational Study of Rheumatoid Arthritis Patients on Adalimumab to Evaluate Quality of Life Variables, Effects on Work Productivity and Functional Outcomes in Malaysia</i>	NCT01387789	Badanie zakończone, nieopublikowane.	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne	Ocena społecznych, ekonomicznych i związanych z jakością życia efektów leczenia adalimumabem chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością RZS.	Sierpień 2011	Marzec 2013

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Can Bone Erosions Heal in Adalimumab (Humira) Treated Rheumatoid Arthritis Patients. An Imaging Study Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging.</i>	NCT00696059	Badanie zakończone, nieopublikowane	Hvidovre University Hospital	Interwencyjne, otwarte	Ocena zakresu odbudowy kości podczas terapii adalimumabem.	Sierpień 2004	Lipiec 2007
<i>Evaluation of Clinical Outcome, Treatment Compliance and Tolerability of humIRA (Adalimumab) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis in EASTern European Countries; EviraEAST - a Multi-country, Multi-Center Post Marketing Observational Study in Routine Clinical Use</i>	NCT01078402	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne	Stworzenie charakterystyki populacji chorych, którym przepisano produkt leczniczy Humira®. Ocena skuteczności, tolerancji i zgodności z terapią produktem leczniczym Humira® u chorych we wschodniej Europie.	Kwiecień 2009	Listopad 2011
<i>Assessment of Pain Management in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis Patients Who Are About to be Treated With Adalimumab</i>	NCT01273519	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne	Ocena wpływu adalimumabu lub jego braku na leczenie bólu chorych na RZS, ŁZS i ZZSK.	Styczeń 2011	Styczeń 2013
<i>Special Investigation (Long-term Treatment in Patients With Rheumatoid Arthritis)</i>	NCT01163318	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne	Zebranie danych o działaniach niepożądanych, zakażeniach i guzach złośliwych, które mogą wpłynąć na bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Humira® u chorych na RZS w Japonii.	Grudzień 2009	Maj 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Anti-tnf Inhibitor Antibody-mediated Blockade Of Drug Efficacy In Rheumatoid Arthritis (Antibody-ra)</i>	NCT01981473	Badanie zakończone, nieopublikowane	Pfizer	Obserwacyjne	Zbadanie związku pomiędzy przeciwciałami przeciw lekowi, stężeniem leku w surowicy krwi i odpowiedzią na leczenie u chorych na RZS leczonych etanerceptem, adalimumabem lub infliksimabem.	Styczeń 2014	Grudzień 2014
<i>Doppler Quantitative Evaluation and Follow-up Over 12 Months in RA Patients With Moderate and High Disease Activity Who Are Candidates for Biologic add-on Therapy With Adalimumab</i>	NCT01609205	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Hamed Rezae	Interwencyjne	Zbadanie związku pomiędzy aktywnością RZS na podstawie ilościowej oceny metodą Dopplera oraz odpowiedzią na leczenie adalimumabem przez 12 miesięcy. Porównanie ilościowej oceny metodą Dopplera z konwencjonalnymi metodami klinicznymi i półilościową oceną metodą Dopplera.	Październik 2012	Wrzesień 2017

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Assessment of Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Plaque Psoriasis, Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Patients' Adherence Attitudes to Maintenance Therapy With a Scheduled Adalimumab Treatment in Routine Clinical Practice</i>	NCT01768858	Trwające, w fazie po rekrutacji chorych	AbbVie	Obserwacyjne	Ocena zachowań chorych w zakresie stałości i przestrzegania rozplanowanej terapii podtrzymującej adalimumabem lub adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem, oraz ocena czy istnieje zależność pomiędzy takimi zachowaniami a stałością w stosunku do terapii podtrzymującej.	Luty 2013	Wrzesień 2017
<i>The Effect of Six Months Adalimumab Treatment on Sick Leaves and Retirement in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Are at a Risk of Losing Their Ability to Work</i>	NCT01405326	Nieznany	The Rheumatological Center of Helsinki	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena czy 6-miesięczna terapia adalimumabem dodana do konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby zmniejszy liczbę chorych na zwolnieniu lekarskim w porównaniu do placebo.	Maj 2011	Grudzień 2012
<i>Efficacy, Safety and Immunogenicity of BI 695501 Versus Adalimumab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: a Randomized, Double-blind, Parallel Arm, Multiple Dose, Active Comparator Trial</i>	NCT02137226	Badanie zakończone, nieopublikowane	Boehringer Ingelheim	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności BI 695501 z porównaniem z adalimumabem.	Styczeń 2015	Marzec 2016

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A 2-year HRQL Observational Study Evaluating the Effect of Treatment With Adalimumab on Work Productivity and Sleep in Patients With Rheumatic Diseases in Greece</i>	NCT01282372	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne	Ocena wpływu leczenia adalimumabem na produktywność w pracy oraz zaburzenia snu u chorych na RZS, ŁZS i ZZSK o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.	Marzec 2011	Lipiec 2014
<i>A Phase 3b/4 Randomized Double Blind Study Of 5 Mg Of Tofacitinib With And Without Methotrexate In Comparison To Adalimumab With Methotrexate In Subjects With Moderately To Severely Active Rheumatoid Arthritis</i>	NCT02187055	Badanie zakończone, nieopublikowane	Pfizer	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności tofacitinibu w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do adalimumabu w skojarzeniu z metotreksatem.	Sierpień 2014	Grudzień 2016
<i>An Observational Study of the Effectiveness of Adalimumab on Health and Disability Outcomes in New Zealand Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases (VITALITY)</i>	NCT02451839	Trwające, w fazie po rekrutacji chorych	AbbVie	Obserwacyjne	Ocena skuteczności adalimumabu u chorych na choroby zapalne o podłożu immunologicznym.	Lipiec 2015	Grudzień 2017
<i>A Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of ABP 501 Efficacy and Safety Compared to Adalimumab in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis</i>	NCT01970475	Badanie zakończone, nieopublikowane	Amgen	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ABP 501 w porównaniu do adalimumabu u dorosłych chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej i nieodpowiedniej odpowiedzi na metotreksat.	Październik 2013	Listopad 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>An Extended Observational Study (P12-707: HOPEFUL III Study) of Follow-up Survey (P12-069: HOPEFUL II Study) of the Study of Adalimumab (D2E7) for Prevention of Joint Destruction in Patients With Rheumatoid Arthritis in Japan (M06-859)</i>	NCT01346501	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne	Ocena zdolności do utrzymania odpowiedzi po przerwaniu leczenia adalimumabem. Ocena progresji radiograficznej u chorych uczestniczących w badaniu, z uwzględnieniem chorych wykazujących minimalną progresję.	Kwiecień 2011	Listopad 2014
<i>A Randomised, Blinded, Active-Controlled Study to Compare FKB327 Efficacy and Safety With the Comparator Humira® in Rheumatoid Arthritis Patients Inadequately Controlled on Methotrexate</i>	NCT02260791	Badanie zakończone, nieopublikowane	Fujifilm Kyowa Kirin Biologics Co., Ltd.	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa FKB327 w porównaniu do produktu leczniczego Humira® u chorych na RZS z nieadekwatną odpowiedzią na metotreksat.	Grudzień 2014	Lipiec 2016
<i>Multi-center (in Korea and Japan), Double-blind, Randomized, Parallel-group Study to Evaluate the Similarity of Efficacy and Safety of LBAL 40mg Subcutaneous Biweekly Injection to Humira® 40mg Subcutaneous Biweekly Injection, as Adjunctive Therapy to Methotrexate (MTX), in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Had an Inadequate Response to MTX</i>	NCT02746380	Trwające, w fazie po rekrutacji chorych	LG Life Sciences	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i immunogenności LBAL w porównaniu do produktu leczniczego Humira® u chorych na aktywne RZS pomimo terapii metotreksatem.	Kwiecień 2016	Grudzień 2017

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy of MSB11022 Compared With Humira® in Patients With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis</i>	NCT03052322	Trwające, w fazie po rekrutacji chorych	Merck KGaA	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności MSB11022 w porównaniu do produktu leczniczego Humira® u dorosłych chorych na RZS.	Styczeń 2017	Maj 2018
<i>Physical ACTivity in patiEnts With Rheumatoid Arthritis Treated With Adalimumab in Routine Clinical Practice (PACE)</i>	NCT01756235	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne	Ocena aktywności fizycznej i jej zmian u chorych na RZS leczonych adalimumabem.	Grudzień 2012	Październik 2015
<i>A Phase 3 Randomized, Double-blind Study Assessing The Efficacy And Safety Of Pf-06410293 And Adalimumab In Combination With Methotrexate In Subjects With Moderately To Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had An Inadequate Response To Methotrexate</i>	NCT02480153	Trwające, w fazie po rekrutacji chorych	Pfizer	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności PF-06410293 i adalimumabu w skojarzeniu z metotreksatem u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, z nieadekwatną odpowiedzią na metotreksat.	Czerwiec 2015	Sierpień 2016
<i>Quality of Life Study With Adalimumab in Rheumatoid Arthritis</i>	NCT00234936	Badanie zakończone, nieopublikowane	Abbott	Interwencyjnie, nierandomizowane, otwarte	Ocena zdolności adalimumabu w skojarzeniu z metotreksatem do poprawy jakości życia chorych na czynne RZS.	Grudzień 2003	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira® in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis</i>	NCT02167139	Badanie zakończone, nieopublikowane	Samsung Bioepis Co., Lt	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki i immunogenności SB5 w porównaniu do produktu leczniczego Humira® u chorych na czynne RZS pomimo terapii metotreksatem	Maj 2014	Kwiecień 2015
<i>Humira Efficacy Response Optimization Study in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis (HERO)</i>	NCT00234897	Badanie zakończone, nieopublikowane	Abott	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności adalimumabu u chorych na RZS, ze szczególnym uwzględnieniem wyników raportowanych przez chorego i wczesnej odpowiedzi na leczenie.	Sierpień 2004	b/d
<i>An Open-label, Prospective, Multi-Centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Adalimumab (Humira®) When Added to Inadequate Standard Anti-Rheumatic Therapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis</i>	NCT01231321	Badanie zakończone, nieopublikowane	Abott	Interwencyjnie, nierandomizowane, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w skojarzeniu z konwencjonalną terapią antyreumatoidalną u chorych na RZS o nieadekwatnej odpowiedzi.	Grudzień 2007	Luty 2010
<i>Safety and Effectiveness of Adalimumab (HUMIRA®) in Patients Diagnosed With Rheumatoid Arthritis (DALI Study)</i>	NCT01078571	Badanie zakończone, nieopublikowane	Abott	Obserwacyjne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu u chorych na RZS.	Maj 2006	Maj 2010

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Multi-Centre Open Label Continuation Study With Subcutaneous D2E7 (Adalimumab) for Patients With Rheumatoid Arthritis Who Completed a Preceding Clinical Study With D2E7 (Adalimumab)</i>	NCT00233571	Badanie zakończone, nieopublikowane	Abott	Interwencyjnie, nierandomizowane, otwarte	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej adalimumabu u chorych na RZS.	Czerwiec 2000	Czerwiec 2006
<i>A 24-week Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Active-Controlled, Exploratory, Proof-of-Mechanism Imaging Study Investigating the Efficacy of 150 mg of Namilumab Administered Subcutaneously vs Adalimumab in Patients With Moderate to Severe Early Rheumatoid Arthritis Inadequately Responding to Methotrexate</i>	NCT02393378	Badanie zakończone, nieopublikowane	Takeda	Randomizowane, otwarte	24-tygodniowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa namilumabu w skojarzeniu z metotreksatem u chorych na wczesne RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, z nieadekwatną odpowiedzią na metotreksat.	Kwiecień 2015	Sierpień 2016
<i>Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. An Investigation of Changes in Disease Activity and Course of Joint Destruction by Use of 3 Tesla Whole-Body MRI, Dedicated 3 Tesla MRI and CT of the Hand, and Soluble Biomarkers</i>	NCT01029613	Badanie zakończone, nieopublikowane	Glostrup University Hospital, Copenhagen	Obserwacyjne	Ocena zmian w aktywności choroby i degeneracji stawów u chorych przyjmujących adalimumab.	Grudzień 2009	Lipiec 2013

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Non-Randomized, Open-Label, Roll-Over Study With Self Injection of Adalimumab in Adult Japanese Subjects With Rheumatoid Arthritis</i>	NCT00603993	Badanie zakończone, nieopublikowane	Abbott	Interwencyjnie, nierandomizowane, otwarte	Ocena długoterminowa bezpieczeństwa iniekcji s.c. adalimumabu wykonywanych samodzielnie (przez chorego lub przez członka rodziny) u dorosłych chorych na RZS w Japonii.	Marzec 2006	Listopad 2006
<i>A Phase 2b, Multicenter, Open-Label Study in Rheumatoid Arthritis Subjects Who Completed Preceding Study M13-390 With Adalimumab</i>	NCT01752855	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Interwencyjnie, otwarte	Zebranie danych o długotrwałym bezpieczeństwie, tolerancji, skuteczności i immunogenności proponowanej, nowej formuły adalimumabu.	Grudzień 2012	Październik 2013
<i>Real Life Evaluation of Rheumatoid Arthritis in Canadians Taking HUMIRA (REACH)</i>	NCT01117480	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w rutynowej praktyce klinicznej u dorosłych chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej w Kanadzie.	Lipiec 2005	Grudzień 2014
<i>Real-World Outcome of Rheumatoid Arthritis Patients in Korea on Adalimumab (ROCKA Study)</i>	NCT02627924	Trwające, w fazie po rekrutacji chorych	AbbVie	Obserwacyjne	Ocena wpływu adalimumabu na jakość życia związaną ze stanem zdrowia i produktywność w pracy u chorych na RZS w Korei.	Listopad 2015	Grudzień 2017

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Effectiveness and Safety of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis Patients in Routine Clinical Practice</i>	NCT01078090	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji na adalimumab w dużej grupie chorych w codziennych warunkach klinicznych w okresie 5 lat.	Kwiecień 2003	Marzec 2013
<i>An Open-label Extension Study to Compare the Long-term Efficacy, Safety, Immunogenicity and Pharmacokinetics of FKB327 and Humira® in Patients With Rheumatoid Arthritis on Concomitant Methotrexate</i>	NCT02405780	Trwające, w fazie po rekrutacji chorych	Fujifilm Kyowa Kirin Biologics Co., Ltd.	Randomizowane, otwarte	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa, i immunogenności FKB327 w porównaniu do produktu leczniczego Humira® u chorych na RZS pomimo terapii metotreksatem, którzy ukończyli badanie FKB327-002.	Czerwiec 2015	Styczeń 2018
<i>Radiographic, Clinical and Patient Outcomes in a Multicenter, Open Label Phase IV Randomized Trial of Earlier Adalimumab Introduction Therapy Versus Later Introduction as Per Standard of Care After Initial Methotrexate Failure in Early Rheumatoid Arthritis Patients</i>	NCT01162421	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Randomizowane, otwarte	Ocena wczesnego stosowania adalimumabu po nieudanej terapii metotreksatem we wczesnym RZS.	Wrzesień 2010	Lipiec 2015

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Effectiveness and Safety of Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis in Routine Clinical Practice</i>	NCT01077258	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne	Obserwacja bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności adalimumabu w dużej grupie chorych w codziennych warunkach klinicznych w okresie 2 lat.	Kwiecień 2004	Marzec 2013
<i>A 3-year Post-marketing Observational Study Following up Patients With Moderate to Severe RA Treated With Humira in Greece</i>	NCT01086033	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Obserwacyjne	Obserwacja i ocena długotrwałego stosowania, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Humira jako przepisane przez reumatologa w normalnych klinicznych okolicznościach i w zgodzie z warunkami dopuszczenia na rynek europejski oraz obserwacja przestrzegania przepisanej terapii przez chorych.	Maj 2006	Lipiec 2012
<i>Impact of Adalimumab Therapy on Brachial Endothelial Function and Large Artery Stiffness in Patients With Rheumatoid Arthritis</i>	NCT01954381	Badanie zakończone, nieopublikowane	Assistance Publique Hopitaux De Marseille	Interwencyjnie, nierandomizowane, otwarte	Ocena wpływu adalimumabu na sztywność dużych tętnic i czynność śródbłonna tętnicy ramiennej u chorych na RZS.	Październik 2011	Październik 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Changes in Ultrasonographic Assessment of Inflammation Upon Initiation of Adalimumab Combination Therapy in Chinese Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Response to Methotrexate</i>	NCT02786563	Badanie w fazie przed rekrutacją chorych.	AbbVie	Obserwacyjne	Ocena wpływu terapii adalimumabem na wynik skal ultrasonograficznych przy użyciu systemu oceniania 36 stawów i 4 ścięgien i walidacja zastosowania różnych, uproszczonych ultrasonograficznych systemów oceny.	Czerwiec 2017	Październik 2019
<i>Multicenter Early Access Program of the Safety of Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis</i>	NCT00650026	Lek zaakceptowany do sprzedaży.	Abbott	Rozszerzony dostęp	Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w programie wczesnego dostępu dla chorych z aktywnym RZS.	b/d	b/d
<i>Investigation of Immunological and Pharmacological Factors for Response to Adalimumab in Rheumatoid Arthritis, With Analysis of CD4 + Follicular Helper T Subpopulations</i>	NCT03110094	Badanie w fazie rekrutacji chorych.	Rennes University Hospital	Interwencyjnie, otwarte	Ocena immunologicznych i farmakologicznych czynników odpowiedzi na terapię adalimumabem u chorych na RZS.	Marzec 2017	Wrzesień 2019
<i>Study to Assess the Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, Safety and Immunogenicity of a New Adalimumab Formulation in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis</i>	NCT01712178	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniejszy sponsor: Abbott)	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena farmakodynamiki, farmakokinetyki i bezpieczeństwa dwóch formułacji adalimumabu.	Czerwiec 2012	Maj 2013

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Randomised, Pragmatic, Open-label study of Adalimumab versus Etanercept for Rheumatoid Arthritis.</i>	2006-006275-21	Badanie trwające	University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust	Randomizowane, otwarte	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii ADA i ETA u chorych na RZS.	Styczeń 2007	b/d
<i>Delayed Gadolinium-enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of Cartilage - A Pilot Study to Measure the Effect of Adalimumab Plus MTX Versus Placebo Plus MTX on Cartilage in Early RA Patients</i>	2013-004604-19	Badanie trwające	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Wpływ terapii ADA+MTX i PLC+MTX na chrząstkę u chorych we wczesnej postaci RZS.	Sierpień 2014	b/d
<i>A multicenter, randomized, double-blind, Phase III trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of MSB11022 compared with Humira® in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis</i>	2016-002852-26	Badanie trwające	Merck KGaA	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena profilu bezpieczeństwa, skuteczności, wpływu na jakość życia i immunogenności MSB11022 u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.	Listopad 2016	b/d
<i>A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study to demonstrate similar efficacy and to compare safety and immunogenicity of GP2017 and Humira® in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis</i>	2015-003433-10	Badanie trwające	Hexal, AG	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Wykazanie podobieństwa skuteczności GP2017 i produktu leczniczego Humira® u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej z uwzględnieniem zmiany wyniku w skali DAS 28-CRP od początku badania do 12-tego tygodnia.	Czerwiec 2016	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Multicenter Phase III Study of the Efficacy and Safety of Olokizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Inadequately Controlled by Methotrexate Therapy</i>	2015-005307-83	Badanie tymczasowo wstrzymane	R-Pharm	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności olokizumabu podawanego podskórnie w dawce 64 mg raz na dwa lub cztery tygodnie w porównaniu z placebo u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej z nieadekwatną odpowiedzią na metotreksat.	Marzec 2017	b/d
<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing ABT-494 to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who are on a Stable Background of Methotrexate (MTX) and Who Have an Inadequate Response to MTX (MTX-IR)</i>	2015-003333-95	Badanie trwające	AbbVie	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności ABT-494 w porównaniu z placebo i w porównaniu z adalimumabem u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej z nieadekwatną odpowiedzią na metotreksat.	Grudzień 2015	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate Therapy.</i>	2012-002322-73	Badanie trwające	Eli Lilly and Company	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Porównanie skuteczności baricytynibu i placebo u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej pomimo leczenia metotreksatem poprzez proporcję chorych, którzy w tygodniu 12-tym osiągną odpowiedź ACR20.	Styczeń 2013	b/d
<i>An Open-Label, Observational Study of the Effects of Anti-TNF Therapy on Peripheral Blood and Synovial Biomarkers in Patients with Active Rheumatoid Arthritis.</i>	2007-000593-24	Badanie trwające	F. Hoffmann-La Roche Lt	Obserwacyjne	Ocena wpływu terapii inhibitorami TNF na biopskaźniki maziowe i krwi obwodowej u chorych na czynne RZS.	Marzec 2008	b/d
<i>A Multicenter, Single-blind, Randomized Parallel-group Study to Assess the Short- and Long-term Efficacy of Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Compared with Adalimumab Plus Methotrexate in Subjects With Moderate To Severe Rheumatoid Arthritis Responding Inadequately to Methotrexate</i>	2011-002067-20	Badanie trwające	UCB Pharma SA	Randomizowane, pojedynczo zaślepione	Ocena skuteczności leczenia certolizumabem pegol w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem.	Czerwiec 2012	Styczeń 2016

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Long-term assessment of safety, efficacy, pharmacokinetics and immunogenicity of BI 695501 in patients with rheumatoid arthritis (RA): an open-label extension trial for patients who have completed trial 1297.2 and are eligible for long-term treatment with adalimumab</i>	2015-002634-41	Badanie trwające	Boehringer Ingelheim International GmbH	Interwencyjne, otwarte	Dostarczenie danych w zakresie długoterminowego bezpieczeństwa, skuteczności, farmakokinetyki i immunogenności BI 695501 podawanego w wcześniej wypełnionej strzykawce u chorych na RZS, którzy ukończyli badanie 1297.2 (2012-002945-40).	Styczeń 2016	b/d
<i>A Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Filgotinib Administered for 52 weeks in Combination with Methotrexate to Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate</i>	2016-000568-41	Badanie trwające	Gilead Sciences, Inc.	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności filgotynibu w porównaniu do placebo u chorych na RZS poprzez proporcję chorych, którzy w tygodniu 12-tym osiągną odpowiedź ACR20.	Październik 2016	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Randomised controlled trial of tumour-necrosis-factor inhibitors against combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis</i>	2007-001190-28	Badanie trwające	King's College London	Randomizowane, otwarte	Badanie przetestuje hipotezę, czy u chorych na czynne RZS, którzy spełniają kryteria leczenia inhibitorami TNF, leczenie kombinacją dwóch lub więcej DMARD i steroidów będzie tak samo korzystne bez zwiększenia poziomu toksyczności.	Maj 2007	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 24.08.2017 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 76.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]**
#1	("arthritis rheumatoid" OR "rheumatoid arthritis" OR "arthritis deformans" OR "arthrosis deformans" OR "beauvais disease" OR polyarthritis OR "progressive poly arthritis" OR "inflammatory arthritis" OR rheumathritis OR "rheumatic arthritis" OR "rheumatic polyarthritis" OR "chronic articular rheumatism")	294231	10115	146901
#2	(D2E7 OR Humira OR adalimumab OR trudexa OR LU200134)	6016	1554	14475
#3	#1 AND #2	3016	622	4726
#4	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	12859911	n/d	13445815
#5	#3 AND #4	2185	622	3723

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (504), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews – 44, Other Reviews – 32, Methods Studies – 2; Technology Assessments – 14; Economic Evaluation – 26)

**tn dodatkowo dla #2 oraz pt dodatkowo dla #4

Data wyszukiwania: 13.07.2017 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 77.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	(adalimumab OR Humira) AND rheumatoid arthritis	94
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(adalimumab OR Humira)	1 590
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(adalimumab OR Humira)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(adalimumab OR Humira)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	(adalimumab OR Humira)	138
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(adalimumab OR Humira) AND rheumatoid arthritis	141
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(adalimumab OR Humira) AND rheumatoid arthritis	161
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	adalimumab	0
	Humira	1

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 23.08.2017 r.

7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.4.1. Porównanie ADA+csDMARDs vs PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej

7.4.1.1. Badanie ALTARA

Badanie ALTARA (publikacja Kennedy 2014 [42])
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, badanie II fazy, z grupami równoległymi (w analizie uwzględniono 2 grupy z badania ALTARA tj. chorych stosujących ADA i chorych otrzymujących PLC. Z uwagi na kryteria włączenia badań klinicznych w II etapie przeglądu systematycznego, w raporcie nie uwzględniono wyników dla grupy chorych stosującej pateklizumab⁵⁴);</p> <p>Opis metody randomizacji: w publikacji wskazano jedynie informację iż chorych zrandomizowano do grup w stosunku 2:2:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, w publikacji wskazano, że nie było możliwe skonstruowanie strzykawki z PLC odpowiadającej strzykawce z ADA dostarczonej przez wytwórcę. W konsekwencji niez zaślepiony personel medyczny administrował przydzielone leczenie, utrzymując zaślepienie dla chorych, personelu medycznego prowadzącego ocenę bezpieczeństwa, ocenę stawów i ocenę skuteczności);</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p>Do badania zrandomizowano łącznie 214 chorych. Utracono z badania łącznie 34 (15,9%) chorych, w tym 13 (6,1%) chorych stosujących pateklizumab, 11 (5,1%) otrzymujących ADA i 10 (4,7%) stosujących PLC. Powody wykluczenia chorych obejmowały: wystąpienie zdarzeń niepożądanych u 7 (3,3%) chorych, decyzję chorego – 17 (7,9%) chorych, decyzję sponsora u 8 (3,7%) chorych, utratę z okresu obserwacji w kohorcie stosującej pateklizumab u 2 (0,9%) chorych. Dodatkowych 11 (5,1%) chorych nie spełniło kryteriów włączenia do badania. Z badania nie utracono żadnego chorego z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych;</p> <p>Skala Jadad: 4/5 (brak szczegółowego opisu metody randomizacji);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: wszystkie wyniki dotyczące oceny skuteczności przedstawiano dla populacji mITT Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji chorych, u których zastosowano leczenie;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Genentech, Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 47 (10 krajów, w tym USA, Europa i Ameryka Łacińska);</p> <p>Okres obserwacji: ok.12 tygodni (85 dni);</p> <p>Analiza statystyczna:</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy (zmiana wskaźnika DAS 28 (4)-ESR w 85. dniu) oceniano za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) z dopasowaniem pod kątem stosowanego leczenia towarzyszącego, regionu geograficznego, wartości początkowych. Brakujące wyniki dla odpowiedzi ACR przypisano za pomocą techniki analizy wykorzystującej ostatni dostępny punkt danych dla kolejnych punktów czasowych, w których tych danych brakuje.</p>

⁵⁴ w badaniu grupy stosujące ADA (aktywna kontrola) i PLC stanowiły grupy kontrolne dla grupy otrzymującej pateklizumab

Badanie <i>ALTARA</i> (publikacja <i>Kennedy 2014 [42]</i>)			
<p>P-wartości dla porównania różnic między stosowanymi terapiami w zakresie odpowiedzi ACR oparto na teście Cochran-Mantel-Haenszel z dostosowaniem dla czynników stratyfikujących tj. regionu geograficznego i stosowanych csDMARDs. P-wartości nie zostały skorygowane dla porównań wielokrotnych;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥18 r.ż.; ⊗ rozpoznanie RZS trwające ≥6 mies. (zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku); ⊗ choroba aktywna⁵⁵ (≥6 obrzękniętych stawów (z 66) i ≥6 bolesnych stawów (z 68), CRP ≥10 mg/l w chwili kwalifikacji i w chwili rozpoczęcia badania) ⊗ niewystarczająca odpowiedź na ≥1 csDMARDs (MTX lub LEF); ⊗ stosowanie csDMARDs podawanych doustnie w chwili włączenia do badania (stabilny schemat przez ≥3 mies.); <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ uprzednia terapia biologiczna RZS; ⊗ dowody wskazujące na zaburzenia krwiotwórcze w chwili kwalifikacji do badania lub w czasie 3 ostatnich miesięcy; ⊗ kreatynina >1,5 x GGN; ⊗ AIAT lub AspAT 1,5 x GGN; ⊗ pozytywny wynik testu QuantiFeron pod kątem utajnionej lub aktywnej gruźlicy (łac. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>); ⊗ zakażenie/-a istotne klinicznie; <p>nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem prawidłowo leczonego nieprzerzutowego raka skóry podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego bądź raka szyjki macicy <i>in situ</i>);</p>			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana ADA+csDMARDs	Grupa kontrolna PLC+csDMARDs	Pateklizumab +csDMARDs
Liczba chorych	85	44	85
Mężczyźni, n (%)	17 (20,0)	7 (15,9)	7 (8,2)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	50,6 (13,3)	48,8 (14,0)
	Mediana (zakres)	52,0 (20; 73)	48,5 (23; 75)
	<65 r.ż., n (%)	69 (81,2)	36 (42,4)
	≥65 r.ż., n (%)	16 (18,8)	8 (18,2)
Rasa, n (%)	Biała	48 (56,5)	29 (65,9)
	Czarna	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski	3 (3,5)	0 (0,0)
	Azjatycka	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rdzeni mieszkańcy	0 (0,0)	0 (0,0)

⁵⁵ kryteria włączenia dotyczące aktywności choroby w badaniu *ALTARA* są zbliżone do kryteriów w badaniu *STAR* (co najmniej 6 obrzękniętych stawów i co najmniej 9 bolesnych stawów), w którym uczestniczyli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej

Badanie ALTARA (publikacja <i>Kennedy 2014</i> [42])				
	Hawajów lub innych wysp Pacyfiku			
	Brak danych	34 (40,0)	15 (34,1)	30 (35,3)
Region, n (%)	USA i Zachodnia Europa	12 (14,1)	6 (13,6)	12 (14,1)
	Ameryka Łacińska i Europa Wschodnia	73 (85,9)	38 (86,4)	73 (85,9)
Wskaźnik masy ciała, średnia (SD) [kg/m ²]		27,31 (4,19)	26,90 (5,55)	27,11 (5,08)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		69,52 (12,75)	69,15 (22,61)	68,66 (14,88)
Wskaźnik DAS 28 (4)-ESR, średnia (SD)		6,84 (0,90)*	6,80 (0,74)**	6,95 (0,89)*
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: ADA s.c. w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień.</p> <p>Interwencja badana: Pateklizumab s.c. w dawce 360 mg co drugi tydzień.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC</p> <p>Leczenie towarzyszące: Chorzy kontynuowali stosowanie stabilnego (przez ≥3 mies.) schematu terapii RZS, w ramach której podawano leki przeciwmalaryczne, NLPZ, paracetamol i/lub kortykosteroidy stosowane doustnie (<10 mg prednizon lub jego ekwiwalentu/dobę). Chorzy kontynuowali w czasie trwania badania także stosowanie MTX lub LEF w stabilnych dawkach zdefiniowanych zgodnie z protokołem. W chwili randomizacji MTX stosowało od 84 do 87% chorych. Kortykosteroidy podawane dostawowo były zabronione w czasie 6 tygodni poprzedzających kwalifikację do badania. Były one dozwolone w przypadku 1 stawu w czasie trwania badania (najchętniej nie między 10 a 12. tyg.) W przypadku wszystkich wstrzyknięć do stawów, leczone stawy zostały poddane cenzurze w ramach analizy skuteczności - od czasu wykonania iniekcji maksymalnie do 12 tyg.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskaźnik DAS 28 ⊗ odpowiedź ACR; ⊗ obrzęknięte i bolesne stawy; ⊗ ocena ogólnego stanu zdrowia; ⊗ nasilenie bólu; ⊗ CRP; ⊗ OB; ⊗ HAQ; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla pateklizumabu; ⊗ dane dotyczące porównania ADA vs pateklizumab (np. wyniki dotyczące oceny SF-36); ⊗ punkty końcowe dotyczące profilu farmakokinetycznego; <p>punkty końcowe dotyczące chemokiny CXCL13.</p>				

*przedstawiono dla N=84 chorych

**przedstawiono dla N=43 chorych

7.4.1.2. Badanie **STAR**

STAR (publikacja <i>Furst 2003</i> [41], <i>Yount 2007</i> [49], <i>EMA 2004</i> [40])	
METODYKA	
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: chorzy byli losowo przydzielani do grupy badanej i kontrolnej;</p>	

STAR (publikacja Furst 2003 [41], Yount 2007 [49], EMA 2004 [40])

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: brak;

Opis utraty chorych z badania: do badania zrandomizowano 636 chorych. W grupie ADA+csDMARDs z badania łącznie utracono 28 (8,8%) z 318 chorych. Wśród nich u 9 (2,8%) chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane, brak skuteczności odnotowano u 5 (1,6%) chorych, a 14 (4,4%) chorych utracono z innych powodów.

W grupie PLC+csDMARDs z badania utracono łącznie 30 (9,4%) z 318 chorych. Wśród nich u 8 (2,5%) chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane, u 14 (4,4%) odnotowano brak skuteczności terapii, a 8 (2,5%) chorych utracono z innych powodów.;

Skala Jadad: 3/5 (brak opisu metody randomizacji i metody zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT tj. wszystkich chorych, którzy otrzymali, co najmniej jeden zastrzyk leku badanego i mieli co najmniej jedną ocenę skuteczności;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA;

Liczba ośrodków: 69 placówek badawczych w USA i Kanadzie;

Okres obserwacji: 24 tygodnie;

Analiza statystyczna: Próbę wielkości 300 chorych na grupę określono w celu wykazania określonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych wynoszącą 1% lub mniej, z 95% przedziałem ufności. Dane demograficzne analizowano przy użyciu testu Wilcoxona i testu zgodności chi-kwadrat Pearsona dla zmiennych dyskretnych. Porównania statystyczne dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych dokonano między grupą stosującą adalimumab a grupą otrzymującą placebo, stosując test Pearsona.

W 24. tygodniu porównano wartości odpowiedzi ACR 20, ACR 50 i ACR 70 pomiędzy grupą stosującą ADA a grupą otrzymującą placebo stosując test Pearsona, z dwustronnym poziomem istotności $\alpha = 0,05$. Nie dokonano korekty dla wielokrotnych porównań statystycznych;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.;
- ⊗ aktywne RZS podczas wizyty kwalifikacyjnej i w chwili rozpoczęcia badania, określone poprzez co najmniej 6 obrzękniętych stawów i co najmniej 9 bolesnych stawów (z wykluczeniem stawów międzypaliczkowych dalszych);
- ⊗ RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (według danych wskazanych w dokumencie *EMA 2004*);
- ⊗ spełnienie przez co najmniej 3 miesiące ACR zmienionych w 1987 r.;
- ⊗ brak właściwej odpowiedzi na standardową terapię przeciwreumatyczną (NLPZ, csDMARDs, kortykosteroidy i/lub analgetyki).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ kryteria zastosowane w badaniach klinicznych dotyczących innych biologicznych DMARDs stosowanych w leczeniu RZS;
- ⊗ chorzy leczeni przeciwciałami anti-CD4 lub biologicznymi DMARDs (np. antagonistą TNF- α , antagonistą receptora interleukiny 1);
- ⊗ czynne zapalenie stawów inne niż RZS w wywiadzie;
- ⊗ czynna listerioza lub mykobakterioza w wywiadzie;
- ⊗ poważna infekcja (tj. infekcja wymagająca hospitalizacji, leczenia antybiotykami podawanymi dożylnie w czasie 30 dni przed wizytą kwalifikacyjną, lub stosowanie antybiotyków podawanych doustnie w czasie 14 dni przed wizytą kwalifikującą);
- ⊗ wszelkie inne niekontrolowane schorzenia.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (ADA+csDMARDs)	Grupa kontrolna (PLC+csDMARDs)
Liczba chorych	318	318
Wiek, średnia (SD) [lata]	55,0 (12,8)	55,8 (12,4)
Mężczyźni, n (%)	65 (20,4)	66 (20,8)

STAR (publikacja Furst 2003 [41], Yount 2007 [49], EMA 2004 [40])			
Rasa biała, n (%)	283 (89,0)	273 (85,8)	
Średni czas trwania choroby, (SD) [lata]	9,3 (8,8)	11,5 (9,7)	
Średnia liczba bolesnych stawów, (SD) [0-68]	27,3 (13,0)	27,6 (13,8)	
Średnia liczba obrzękniętych stawów, (SD) [0-66]	20,9 (11,0)	21,3 (11,2)	
Ogólna ocena bólu według chorego, średnia (SD) [VAS mm 0-100]*	55,1 (22,5)	55,6 (22,5)	
Ogólna ocena aktywności choroby podana przez chorego, średnia (SD) [VAS 0-100 mm]**	53,9 (22,3)	52,9 (22,0)	
Ogólna ocena czynności choroby podana przez lekarza, średnia (SD) [VAS 0-100 mm]***	59,9 (16,6)	59,6 (16,3)	
Wskaźnik HAQ, średnia (SD) [0-3]^	1,37 (0,62)	1,43 (0,60)	
CRP ⁵⁶ , średnia (SD) [mg/dl]	1,5 (2,0)	1,5 (1,9)	
Dodatni czynnik reumatoidalny, n (%) ⁵⁷	201 (63,2)	198 (62,3)	
FACIT-F, średnia (SD) ⁵⁸	29,4 (11,1)	28,9 (11,0)	
Liczba uprzednio stosowanych leków csDMARDs, n (%)	0	26 (8,2)	23 (7,2)
	1	110 (34,6)	104 (32,7)
	2	81 (25,5)	77 (24,2)
	3	52 (16,4)	57 (17,9)
	≥4	49 (15,4)	57 (17,9)
Pozytywny wynik w próbie tuberkulinowej, n (%)^^	7 (2,2)	4 (1,3)	
Obecność zwapniałego ziarniaka w płucach, n (%)	51 (16,0)	55 (17,3)	
Blizny na opłucnej, n (%)	34 (10,7)	44 (13,8)	
Hemoglobina, średnia (SD) [g/dl]	13,1 (1,4)	13,0 (1,4)	
Hematokryt, średnia (SD) [%]	38,8 (3,9)	38,9 (3,8)	
Erytrocyty, średnia (SD) [x 10 ⁶ /μl]	4,4 (0,4)	4,4 (0,5)	
Leukocyty, średnia (SD) [x 10 ³ /μl]	8,4 (2,7)	8,4 (2,6)	
Neutrofile, średnia (SD) [x 10 ³ /μl]	6,0 (2,5)	6,0 (2,4)	
Limfocyty, średnia (SD) [x 10 ³ /μl]	1,8 (0,8)	1,8 (0,6)	
Monocyty, średnia (SD) [x 10 ³ /μl]	0,4 (0,2)	0,4 (0,2)	
Eozynofile, średnia (SD) [x 10 ³ /μl]	0,2 (0,1)	0,2 (0,1)	
Bazofile, średnia (SD) [x 10 ³ /μl]	0,1 (0,0)	0,1 (0,0)	
Płytki krwi, średnia (SD) [x 10 ³ /μl]	297,4 (89,1)	305,1 (90,8)	

⁵⁶ wartość prawidłowa poniżej 0,8 mg/dl

⁵⁷ wynik pozytywny >40 jm.ml

⁵⁸ dane dla N=316 i N=315 chorych w grupie badanej i w grupie kontrolnej

STAR (publikacja Furst 2003 [41], Yount 2007 [49], EMA 2004 [40])			
Leczenie towarzyszące			
Liczba csDMARDs	Średnia (SD)	1,1 (b/d)	1,2 (b/d)
	0, n (%)	57 (17,9)	48 (15,1)
	1, n (%)	184 (57,9)	172 (54,1)
	2, n (%)	66 (20,8)	84 (26,4)
	≥3, n (%)	11 (3,5)	14 (4,4)
Najczęściej stosowane csDMARDs, n (%)	≥1	261 (82,1)	270 (84,9)
	MTX	178 (56,0)	199 (62,6)
	Leki przeciwmalaryczne ^{^^^}	75 (23,6)	82 (25,8)
	Leflunomid	42 (13,2)	46 (14,5)
	Sulfasalazyna	29 (9,1)	33 (10,4)
	Preparaty złota	19 (6,0)	18 (5,7)
Najczęściej stosowane csDMARDs w monoterapii, n (%)	MTX	114 (35,8)	115 (36,2)
	Leflunomid	25 (7,9)	24 (7,5)
	Leki przeciwmalaryczne	23 (7,2)	17 (5,3)
	Sulfasalazyna	12 (3,8)	8 (2,5)
	Preparaty złota podawane pozajelitowo	8 (2,5)	5 (1,6)
Najczęściej stosowane csDMARDs w terapii skojarzonej, n (%)	MTX + leki przeciwmalaryczne	32 (10,1)	44 (13,8)
	MTX + leflunomid	8 (2,5)	13 (4,1)
	MTX + leki przeciwmalaryczne + sulfasalazyna	7 (2,2)	5 (1,6)
	MTX + preparaty złota	6 (1,9)	4 (1,3)
	MTX + sulfasalazyna	5 (1,6)	11 (3,5)
Kortykosteroidy, n (%)		162 (50,9)	173 (54,4)
NLPZ, n (%)		198 (62,3)	203 (63,8)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: adalimumab 40 mg (s.c.) podawany co drugi tydzień w formie zastrzyku do samodzielnego podania (1,6 ml).</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo s.c. podawane co drugi tydzień w formie zastrzyku do samodzielnego podania (1,6 ml).</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy kontynuowali stosowanie standardowej terapii przeciwreumatycznej, która mogła zawierać csDMARDs (chlorochina, hydroksychlorochina, leflunomid, MTX, preparaty złota, sulfasalazynę, lub dowolną kombinację tych leków), kortykosteroidy w niskiej dawce (dawka równoważna prednizonu ≤ 10 mg/dobę), NLPZ i/lub leki przeciwbólowe. Dawki tradycyjnych csDMARDs, kortykosteroidów, NLPZ i/lub środków przeciwbólowych musiały być stałe przez co najmniej 28 dni przed badaniem kwalifikującym, przy czym faktyczna długość leczenia ustalana jest przez poszczególnych badaczy w porozumieniu z pacjentem. Chorzy, u których nie odnotowano lub nie utrzymano co najmniej odpowiedzi ACR20 w 12. tygodniu lub podczas późniejszej wizyty, mogli otrzymać jednorazowe zwiększenie dawki csDMARDs i/lub terapii kortykosteroidami (pod warunkiem, że dawka równoważna prednizonu pozostała w wysokości ≤10 mg na dobę) lub mogli otrzymać inny lek z grupy csDMARDs.</p>			

STAR (publikacja Furst 2003 [41], Yount 2007 [49], EMA 2004 [40])

W pierwszych 3 miesiącach badania dopuszczone były 3 dostawowe zastrzyki kortykosteroidowe. Podczas badań wykonywanych 28 dni po każdym zastrzyku nie były oceniane stawy, w które robione były zastrzyki. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem wspomagającym, dawki tradycyjnych csDMARDs, kortykosteroidów, NLPZ lub leków przeciwbólowych mogły zostać zmniejszone.

Średnia doustna dawka kortykosteroidów w grupie ADA (dawka równoważna dawce prednizonu) wynosiła 5,7 mg/ dobę (n = 119) w grupie stosującej ADA i 5,4 mg na dobę (n = 119) w grupie PLC.

Średni czas leczenia odpowiednio w grupie ADA i PLC wynosił 23,2 vs 23,0 tygodnie, a średnia liczba iniekcji leku badanego 12,0 vs 12,0.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ odpowiedź ACR (dane przedstawiono tylko po 12. i 24. tyg);
- ⊗ obrzęknięte i bolesne stawy;
- ⊗ ocena ogólnego stanu zdrowia;
- ⊗ nasilenie bólu;
- ⊗ CRP;
- ⊗ HAQ;
- ⊗ wynik kwestionariusza FACIT-F;
- ⊗ wynik kwestionariusza SF-36;
- ⊗ zastosowanie terapii ratującej;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie:

- ⊗ odpowiedź ACR 20/50/70 – nie przedstawiono pozostałych cząstkowych wyników po 4, 8, 16 i 20 tygodniach leczenia;
- ⊗ publikacja Yount 2007: wyniki dla badań innych niż STAR oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawione łącznie dla grup badanych z 3 badań, wynik z Figury 5 – dokładniejsze dane przedstawiono w tabeli;
- ⊗ publikacja EMA 2004: wyniki inne niż dla badania STAR lub wskazane łącznie dla kilku badań;
- ⊗ publikacja ACBD 2003: dane przedstawione łącznie dla badań dla ADA lub przedstawione dla innych badań niż badanie STAR;
- ⊗ publikacja Pincus 2008 – różnica między grupami dla różnicy średnich wartości komponentów ACR względem wartości początkowych (różnica średnich arytmetycznych i procentowa) oraz dane przedstawione dla innych badań niż STAR.

*0 = brak bólu, 100 = ból o ciężkim stopniu nasilenia

**0 = brak aktywności choroby, 100 = wysoka aktywność choroby

***0 = brak czynności choroby, 100 = wysoka czynność choroby

^0 = brak trudności, 3 = niezdolny do wykonania czynności

^^siedmioro z tych chorych (4 w grupie ADA i 3 w grupa PLC) otrzymywało leczenie profilaktyczne podczas badania kwalifikującego. Dodatkowo chory w każdej grupie, dla którego nie odnotowano wyniku próby tuberkulinowej również był leczony profilaktycznie w chwili kwalifikacji do badania

^^^ chlorochina lub hydroksychlorochina

7.4.2. ADA+csDMARDs u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS

7.4.2.1. Badanie DE019

Badanie DE019 (publikacja Keystone 2004a [44])

METODYKA

Badanie DE019 (publikacja *Keystone 2004a* [44])

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, trójramienne, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe (z uwagi na kryteria włączenia w ramach analizy przedstawiono tylko dane dla chorych stosujących ADA w dawce 40 mg+MTX)⁵⁹

Opis metody randomizacji: chorych przydzielono w stosunku 1:1:1 do grup badanych i grupy kontrolnej;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: brak;

Opis utraty chorych z badania:

w grupie ADA 40 mg/2tygodnie + MTX utracono 48 (23,2%) z 207 chorych: 26 (12,6%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 8 (3,9%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 6 (2,9 %) utracono z powodu braku skuteczności leczenia, 3 (1,4%) utracono z przyczyn administracyjnych, po 2 (1,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji i z powodu naruszenia protokołu badania oraz 1 (0,5%) z powodu zgonu;

w grupie ADA 20 mg/2tygodnie + MTX utracono 44 (20,8%) z 212 chorych: 16 (7,5%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 11 (5,2%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 6 (2,8%) utracono z powodu braku skuteczności leczenia, 5 (2,4%) utracono z przyczyn administracyjnych, po 3 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji i z powodu naruszenia protokołu badania;

w grupie PLC + MTX utracono 60 (30,0%) z 200 chorych: 13 (6,5%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 15 (7,5%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 23 (11,5%) utracono z powodu braku skuteczności leczenia, 7 (3,5%) utracono z przyczyn administracyjnych, 2 (1,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki analizy skuteczności przedstawiono dla wszystkich chorych którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku badanego;

Skala Jadad: 3/5 (brak szczegółowego opisu zaślepienia i sposobu randomizacji chorych);

Klasyfikacja AOTM: IIa;

Sponsor: AbbVie Inc, Abbott Laboratories;

Liczba ośrodków: 89 w USA i Kanadzie;

Okres obserwacji: 52 tygodnie (faza podwójnie zaślepienia). Następnie chorzy mogli otrzymywać ADA 40 mg +MTX w ramach badania otwartego przez kolejne 9 lat [482];

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$ dla porównania z PLC;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.;
- ⊗ rozpoznanie aktywne RZS (o aktywności umiarkowanej do ciężkiej), zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku (≥ 9 bolesnych stawów z 68 ocenianych, ≥ 6 obrzękniętych stawów z 66 ocenianych oraz stężenie CRP > 1 mg/dl);
- ⊗ pozytywny czynnik reumatoidalny lub widoczna na zdjęciu radiologicznym erozja co najmniej 1 stawu dłoni lub stopy;
- ⊗ oporność na csDMARDs;
- ⊗ leczenie MTX ≥ 3 mies. niezmienną dawką 12,5-25 mg/tydzień lub ≥ 4 mies. dawką ≥ 10 mg/tydzień u chorych z nietolerancją MTX.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ przebyta terapia przeciwciałami anti-CD4 lub antagonistami TNF;
- ⊗ choroby reumatoidalne na tle zapalnym inne niż RZS, czynna listerioza lub mykobakterioza w wywiadzie;
- ⊗ chłoniak, białaczka lub inne nowotwory w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat, za wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem;
- ⊗ trwająca ciężka infekcja wymagająca hospitalizacji, antybiotykoterapii podawanej dożylnie w okresie na 30 dni przed wizytą przesiewową lub antybiotykoterapii doustnej w ciągu 14 dni przed kwalifikacją;

⁵⁹ w pozostałych grupach chorzy otrzymywali ADA 20 mg+MTX lub PLC+MTX

Badanie DE019 (publikacja <i>Keystone 2004a</i> [44])				
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wszelkie niekontrolowane schorzenia; ⊗ ciąża; ⊗ karmienie piersią. 				
Dane demograficzne (populacja ogólna)				
Parametr	ADA 40 mg + MTX	ADA 20 mg + MTX	PLC+MTX	
Liczba chorych	207	212	200	
Mężczyźni, n (%)	49 (23,7)	52 (24,5)	54 (27,0)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	56,1 (13,5)	57,3 (10,5)	56,1 (12,0)	
Rasa biała, n (%)	173 (83,6)	181 (85,4)	166 (83,0)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	11,0 (9,2)	11,0 (9,4)	10,9 (8,8)	
Liczba bolesnych stawów (skala 0 - 68), średnia (SD)	27,3 (12,7)	27,9 (13,6)	28,1 (13,8)	
Liczba obrzękniętych stawów (skala 0 - 66), średnia (SD)	19,3 (9,8)	19,6 (9,9)	19,0 (9,5)	
Ocena bólu przez chorego (0 – 100 mm VAS)*, średnia (SD)	55,9 (20,4)	55,2 (23,0)	56,3 (22,9)	
Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (0 – 100 mm VAS)**, średnia (SD)	52,7 (21,0)	51,9 (23,1)	54,3 (22,9)	
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (0 – 100 mm VAS)**, średnia (SD)	62,0 (16,7)	61,6 (16,8)	61,3 (17,3)	
Wynik HAQ (0–3)***, średnia (SD)	1,45 (0,63)	1,44 (0,64)	1,48 (0,59)	
CRP, mg/dl (norma <0,8), średnia (SD)	1,8 (2,3)	1,4 (1,4)	1,8 (2,1)	
Zmodyfikowana całkowita skala Sharpa (skala 0-398) średnia (SD)	72,1 (60,7)	66,4 (56,3)	66,4 (47,4)	
Erozja (skala 0 - 230), średnia (SD)	41,4 (33,4)	36,7 (31,4)	37,2 (25,8)	
Zwężenie przestrzeni stawowych (skala 0-168), średnia (SD)	30,7 (29,2)	29,7 (26,9)	29,2 (24,5)	
Stężenie czynnika reumatoidalnego w surowicy, średnia (SD) [j/ml] (norma <60)	272,8 (422,1)	309,0 (589,4)	457,0 (910,1)	
Czynnik reumatoidalny pozytywny, n (%)	169 (81,6)	172 (81,1)	179 (89,5)	
Wyniki SF-36 (0-100), średnia (SD)	Funkcjonowanie fizyczne	38,6 (22,6)	38,0 (23,8)	34,9 (21,7)
	Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	24,0 (35,1)	23,5 (34,5)	24,4 (33,8)
	Dolegliwości bólowe	37,0 (16,2)	38,6 (17,7)	37,3 (17,4)

Badanie DE019 (publikacja <i>Keystone 2004a</i> [44])				
	Ogólny stan zdrowia	50,5 (20,0)	49,4 (21,1)	48,6 (20,8)
	Witalność	36,2 (20,2)	37,2 (19,8)	32,6 (19,9)
	Funkcjonowanie społeczne	62,9 (26,5)	64,6 (25,9)	61,2 (27,1)
	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	60,0 (42,7)	58,3 (44,7)	59,9 (44,2)
	Zdrowie fizyczne	70,1 (18,1)	70,0 (19,9)	69,1 (19,8)
Cotygodniowa dawka MTX, [mg/kg]	Średnia, (SD)	16,7 (4,5)	16,3 (4,6)	16,7 (4,1)
	Mediana	15,0	15,0	15,0
Średnia ilość wcześniej stosowanych csDMARDs, w tym MTX		2,4	2,4	2,4
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana (ADA 40 mg): adalimumab s.c. w dawce 40 mg/2 tygodnie + placebo co drugi tydzień (naprzemiennie z adalimumabem; do 52 tygodnia);</p> <p>Leczenie dodatkowe: MTX - wszyscy chorzy (do końca badania). <u>Inne csDMARDs musiały być odstawione na co najmniej 28 dni przed włączeniem chorego do badania.</u></p> <p>U chorych dopuszczalne było stosowanie NLPZ i kortykosteroidów. Doustne kortykosteroidy jako kontynuacja leczenia rozpoczętego przed badaniem w dawce ≤10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu.</p> <p>W 16. tygodniu lub później, dozwolone było zastosowanie terapii ratującej csDMARD u chorych, których poprawa wyniku ACR wynosiła <20%).</p> <p>Po 24 tygodniu badania chorzy przyjmujący kortykosteroidy lub NLPZ, otrzymali możliwość redukcji ich dotychczasowej dawki (kortykosteroidy- 1 mg ekwiwalentu prednizonu/2 tygodnie). Zwiększanie dawki kortykosteroidów było zabronione.</p> <p>Dozwolone było:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 iniekcja dostawowa z kortykosteroidami (między 1. a 16. tygodniem) ⊗ 2 iniekcje dostawowe z kortykosteroidami (między 24. a 44. tygodniem). <p>Chorzy którzy ukończyli udział w fazie badania randomizowanego, mogli otrzymać ADA 40 mg/2 tyg. +MTX przez kolejne 9 lata w ramach badania otwartego.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wynik HAQ i progresja radiograficzna w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością RZS; <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki przedstawione w publikacji <i>Keystone 2004a</i> (w publikacji nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowanym RZS); ⊗ abstrakt konferencyjny <i>Keystone 2004</i> – wyniki dla populacji ogólnej; ⊗ abstrakt konferencyjny <i>van Vollenhoven 2009</i> i abstrakt konferencyjny <i>van Vollenhoven 2010</i> – wyniki dla badania <i>PREMIER</i> i inne wyniki niż dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością RZS z badania <i>DE019</i>. 				

*0-brak bólu, 100-ból o ciężkim stopniu nasilenia

**0-brak choroby aktywnej, 100-duża aktywność choroby

***0-brak niepełnosprawności, 3-brak możliwości wykonywania czynności

7.4.2.2. Badanie Kleinert 2012

Badanie Kleinert 2012 [45]	
METODYKA	
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne, nieinterwencyjne; Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych rozpoczynających terapię ADA w jednym z 374 ośrodków w Niemczech, w okresie od kwietnia 2003 roku do marca 2009 roku; Skala NICE: 7/8 (w opisie badania nie znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno); Opis utraty chorych z badania: Z badania utracono 779 (22,9%) chorych w 3. lub 6. miesiącu. Kolejne 233 (6,8%) chorych zostało utraconych po 12. miesiącach. Najczęstszą przyczyną utraty z badania w ciągu pierwszych 12. miesięcy leczenia był brak skuteczności leczenia u 538 (15,8%) chorych i działania niepożądane u 247 (7,3%) chorych; Klasyfikacja AOTMiT: n/d (w klasyfikacji nie wyróżniono badania obserwacyjnego, jednoramiennego); Sponsor: Abbott GmbH & Co; Liczba ośrodków: 374 ośrodków reumatologicznych (Niemcy); Okres obserwacji: 12 miesięcy; Analiza statystyczna: statystyka opisowa; Podjęcie do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.; ⊗ aktywne RZS; ⊗ kliniczne wskazania do leczenia inhibitorem TNF-α oraz brak przeciwwskazań; ⊗ brak wcześniejszej terapii ADA; ⊗ chorzy, którzy posiadali dokumentację medyczną w czasie 14 dni przed rozpoczęciem terapii; ⊗ wskaźnik DAS ≥ 3,2 na początku badania. <p>Do badania mogli być włączeni chorzy leczeni wcześniej inhibitorem TNF-α innym niż adalimumab.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Brak pełnej dokumentacji medycznej w chwili rozpoczęcia badania. 	
Dane demograficzne - populacja ogólna	
Parametr	Grupa badana (ADA+csDMARDs)
Liczba chorych	3404
Średnia wieku (SD) [lata]	54,6 (12,7)
Liczba mężczyzn, n (%)	759 (22,3)
Wskaźnik masy ciała, średnia (SD) [kg/m ²]	26,0 (4,8)
Średni czas trwania choroby, (SD) [lata]	11,7 (9,2)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD)	12,4 (7,2)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	9,6 (6,2)
CRP, średnia (SD) [mg/l]	33,3 (62,7)
OB, średnia (SD) [mm/h]	34,2 (23,0)
Czynnik reumatoidalny, n (%)	2645 (77,7)
Zmiany erozyjne, n (%)	2624 (77,1)
Guzki reumatoidalne, n (%)	885 (26,0)

Badanie <i>Kleinert 2012</i> [45]		
Endoproteza stawu, n (%)	575 (16,9)	
Ocena aktywności choroby według chorego, średnia (SD) [VAS]	6,5 (1,8)	
Wskaźnik DAS 28, średnia (SD)	5,9 (1,2) ⁶⁰	
Pozostała zdolność funkcjonowania, średnia (SD) [%]	58,3 (23,1)	
Leczenie towarzyszące, n (%)	csDMARDs	2536 (74,5)
	MTX	1845 (54,2)
	Leflunomid	719 (21,1)
	Analgetyki	892 (26,2)
	NLPZ	1532 (45,0)
	Inhibitory cyklooksygenazy	706 (20,7)
	Glikokortykosteroidy	2928 (86,0)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	≥1 csDMARDs	3258 (95,7)
	MTX	2826 (83,0)
	Leczenie przynajmniej jednym lekiem biologicznym, n (%)	1022 (30,0)
	Leczenie ≥2 lekami biologicznymi	232 (6,8)
	Etanercept	705 (20,7)
	Infliksymab	456 (13,4)
	Czas trwania leczenia za pomocą anakinry, średnia (SD) [mies.]	12,6
	Czas trwania leczenia za pomocą infliksymabu, średnia (SD) [mies.]	15,3
Chorzy z umiarkowaną aktywnością RZS		
DAS 28, średnia (SD)	4,4 (b/d)	
INTERWENCJA		
Interwencja badana: adalimumab s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie.		
Leczenie wspomagające: csDMARDs (w tym MTX, leflunomid) oraz NLPZ, glikokortykosteroidy, analgetyki, inhibitory cyklooksygenazy.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ średni wynik DAS 28 po 12 miesiącach terapii w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością RZS (DAS 28 ≥3,2 i ≤5,1). 		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki podane dla ogólnej populacji chorych lub w innej podgrupie chorych niż z umiarkowaną aktywnością RZS. 		

⁶⁰ zakres od 3,4 do 8,3

7.4.2.3. Badanie ReAct

ReAct (publikacja <i>Burmester 2007 [37]</i> , [REDACTED])	
METODYKA	
<p>Badanie interwencyjne, nierandomizowane, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte, międzynarodowe, faza IIIb;</p> <p>Przydział chorych do grupy: do otwartego badania ReAct zostali włączeni pacjenci z aktywną postacią RZS (DAS 28 [ESR] >3,2) po niepowodzeniu terapii co najmniej 1 csDMARDs;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p>Do badania włączono ogółem 6610 chorych na RZS.</p> <p>W 12. tygodniu badania leczenie kontynuowało 6140 (92,9%) chorych. Utracono, więc 470 (7,1%) z 6610 chorych, w tym 282 (4,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, a 93 (1,4%) z powodu braku skuteczności ADA.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Abbott Laboratories;</p> <p>Liczba ośrodków: 448 (12 państw);</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: n/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥18 r.ż.; ⊗ zdiagnozowane, aktywne RZS (zgodnie z kryteriami ACR z 1987) trwające przez okres nie krótszy niż 3 miesiące; ⊗ wskaźnik DAS 28 ≥ 3,2; ⊗ niepowodzenie terapii co najmniej 1 csDMARDs. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie środkami alkilującymi (w przeszłości oraz trwające); ⊗ trwające zakażenie lub zakażenie o ciężkim stopniu nasilenia w czasie 30 dni od kwalifikacji; ⊗ ciąża lub karmienie piersią; ⊗ wcześniejsza leczenie innymi anty-TNF do 2 miesięcy przed rekrutacją do badania; ⊗ naświetlanie; ⊗ immunoglobuliny podawane dożylnie; ⊗ lek biologiczny w fazie badań; ⊗ choroba reumatoidalna inna niż RZS w wywiadzie; ⊗ niekontrolowane stany chorobowe; ⊗ oznaki choroby demielinizacyjnej; ⊗ aktywna postać gruźlicy lub histoplazmozy; ⊗ nowotwór złośliwy (z wyjątkiem całkowicie wyleczonego nowotworu płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego). 	
Dane demograficzne	
Populacja ogólna	
Parametr	ADA+csDMARDs
Liczba chorych	6 610
Wiek, średnia (SD) [lata]	54 (13,0)
Mężczyźni, n (%)	1256 (19,0)
Pozytywny czynnik reumatoidalny, n (%)	4825 (73,0)

ReAct (publikacja Burmester 2007 [37],		
DAS 28, średnia (SD)		6,0 (1,1)
Stosowany równoległe co najmniej 1 csDMARD, n (%)		4879 (73,8)
Stosowane równoległe glikokortykosteroidy, n (%)		4693 (71,0)
Stosowanie równoległe tylko 1 csDMARDs, n (%)	Ogółem	4004 (60,6)
	Metotreksat	2794 (42,3)
	Leflunomid	842 (12,7)
	Sulfasalazyna	133 (2,0)
	Leki przeciwmalaryczne	148 (2,2)
	Inne csDMARDs ⁶¹	84 (1,3)
Stosowanie równoległe >1 csDMARDs, n (%)	MTX+LEF	180 (2,7)
	MTX+leki przeciwmalaryczne	269 (4,1)
	MTX+sulfasalazyna	182 (2,8)
	MTX+sulfasalazyna+leki przeciwmalaryczne	76 (1,1)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		11 (9)
Liczba wcześniej stosowanych csDMARDs, średnia (SD)		3,0 (1,8)
HAQ-DI, średnia (SD) [0-3]		1,64 (0,68)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD), [skala 0-28]		14 (7)
Liczba opuchniętych stawów, średnia (SD), [skala 0-28]		10 (6)
CRP, średnia (SD) [mg/l]		26 (31)
Chorzy z umiarkowaną aktywnością RZS 3,2<DAS 28 ≤5,1		
Liczba chorych		1282
Mężczyźni, n (%)		311 (24,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]		50,3 (13,0)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		10,1 (8,3)
Ilość uprzednio stosowanych csDMARDs, średnia (SD)		2,8 (1,7)
Stosowane równoległe glikokortykosteroidy, n (%)		875 (68,3)
Stosowanie równoległe NLPZ, n (%)		819 (63,9)

⁶¹ wśród 84 chorych, 43 (51,2%) otrzymywało azatioprynę, 23 (27,4%) otrzymywało pozajelitowe preparaty złota, 14 (16,7%) otrzymywało cyklosporynę i 4 (4,8%) penicylaminę

ReAct (publikacja Burmester 2007 [37], ██████████)	
Stosowanie równoległe csDMARDs, n (%)	1007 (78,5)
Pozytywny czynnik reumatoidalny, n (%)	843 (65,8)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD), [skala 0-28]	6,5 (4,1)
Liczba obrzękniętych, średnia (SD), [skala 0-28]	6,3 (4,3)
Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza, średnia (SD) [0-100 mm VAS]	46,5 (15,7)
Ogólna ocena aktywności choroby według chorego, średnia (SD) [0-100 mm VAS]	43,8 (20,3)
OB, średnia (SD) [mm]	19,5 (14,6)
CRP, średnia (SD) [mg/l]	12,7 (16,4)
DAS 28 (ESR) (zakres 0-10)	4,5 (0,5)
HAQ-DI (zakres 0-3)	1,21 (0,69)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: adalimumab s.c. w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie.</p> <p>Leczenie dodatkowe: Chorzy mogli kontynuować dotychczasowe leczenie reumatologiczne obejmujące csDMARDs (definiowane jako MTX, LEF, sulfasalazyna, leki antymalaryczne, azatiopryna i podawane pozajelitowo lub doustnie preparaty złota) lub jakąkolwiek kombinację csDMARDs, kortykosteroidów (10 mg/dobę) i NLPZ, jeśli schemat leczenia nie był zmieniany do 12. tygodnia. Połączenie csDMARDs z cyklosporyną nie było dozwolone w celu uniknięcia nadmiernego efektu immunosupresji.</p> <p>Chorzy mogli kontynuować stosowane leczenie w ramach obserwacyjnego badania <i>ReAlise</i>.</p> <p>Podczas całego okresu leczenia ekspozycja na adalimumab wynosiła 4210 pacjentolata.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (wyniki dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością RZS):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź ACR; ⊗ niska aktywność RZS; ⊗ minimalna aktywność RZS; ⊗ remisja; ⊗ wskaźnik DAS 28; ⊗ wynik HAQ; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki z posteru i ab. konf <i>Burmester 2012</i> oraz z publikacji <i>Burmester 2008</i> inne niż dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. 	

7.4.2.4. Badanie *ReAlise*

ReAlise (publikacja Burmester 2014 [39], ██████████)
METODYKA

ReAlise (publikacja Burmester 2014 [39], ██████████)

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe, faza przedłużona badania ReAct

Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych, którzy ukończyli udział w badaniu ReAct;

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno);

Opis utraty chorych z badania:

Spośród 6610 uczestników badania ReAct do fazy przedłużonej włączono 3435 (52,0%) chorych. Badanie ukończyło 1805 (52,5%) z nich. Łącznie utracono 1630 (47,5%) w tym: 557 (16,2%) chorych utracono z powodu braku skuteczności leczenia, 429 (12,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 36 (1,0%) z powodu zgonu, 291 (8,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 154 (4,5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 254 (7,4%) z innych powodów;

Klasyfikacja AOTMiT: n/o (w klasyfikacji nie wskazano badania obserwacyjnego, jednoramiennego);

Sponsor: Abbott Laboratories;

Liczba ośrodków: Europa (10 krajów) i Australia;

Okres obserwacji: do 5 lat;

Analiza statystyczna: n/d;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ ≥18 r.ż.
- ⊗ stosowanie adalimumabu przez co najmniej 3 miesiące (5 wizyt) w ramach badania ReAct;
- ⊗ dobrowolne zgłoszenie się do badania w przeciągu 12 miesięcy od ostatniej wizyty w ramach badania ReAct;
- ⊗ dobry stan zdrowia

Kryteria wykluczenia:

b/d.

Dane demograficzne (dla populacji ogólnej)

Parametr	Grupa badana ADA+csDMARDs
Liczba chorych	3435
Wiek, średnia (SD) [lata]	54,5 (12,5)
Mężczyźni, n (%)	711 (20,7%)
Czas trwania RZS, średnia (SD) [lata] (dane dla N=3423)	12,0 (8,6)
Pozytywny czynnik reumatoidalny, n (%) (dane dla N=3429)	2548 (74,3)
csDMARDs stosowane w chwili włączenia do badania, n (%)	2636 (76,7)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	2,2 (3,4)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD)	3,2 (4,7)
CRP, średnia (SD) [mg/l] (dane dla N=2962 chorych)	9,5 (15,7)
HAQ-DI, średnia (SD) (dane dla N=3235)	0,89 (0,74)
DAS 28 (ESR), średnia (SD) (dane dla N=2729)	3,5 (1,3)
Ogólna ocena choroby według chorego, średnia (SD) [mm VAS] (dane dla N=3256)	26,2 (23,3)
Umiarkowana aktywność RZS, n (%)	711 (20,7)

ReAlise (publikacja Burmester 2014 [39], ██████████)

INTERWENCJA

Interwencja badana: adalimumab s.c. w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie.

Leczenie dodatkowe: Chorzy mogli kontynuować dotychczasowe leczenie reumatologiczne obejmujące csDMARDs (definiowane jako MTX, LEF, sulfasalazyna, leki antymalaryczne, azatiopryna i podawane pozajelitowo lub doustnie preparaty złota) lub jakąkolwiek kombinację csDMARDs, kortykosteroidów (10 mg/dobę) i NLPZ.

W czasie pierwszej wizyty w badaniu *ReAlise*, 62% chorych stosowało 1 csDMARDs, w tym 58% MTX, 13% leflunomid, 8% leki przeciwmalaryczne i 6% sulfasalazynę. ADA w monoterapii stosowało 26% chorych.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie (wyniki dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością RZS):

- ⊗ odpowiedź ACR;
- ⊗ niska aktywność RZS;
- ⊗ minimalna aktywność RZS;
- ⊗ remisja;
- ⊗ wskaźnik DAS 28;
- ⊗ wynik HAQ;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wyniki z posteru i ab. konf *Burmester 2012* inne niż dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

7.5.1. I etap

Tabela 78.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Aaltonen 2012</i> [83]	Niewłaściwa populacja	Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów anty-TNF u chorych na RZS. W ramach przeglądu nie wyszczególniono danych dla populacji docelowej tj. chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Agarwal 2011</i> [84]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Aletaha 2007</i> [86]	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono łączną analizę danych z kilku badań. Nie wyszczególniono wyników dla chorych z populacji docelowej.
<i>Aletaha 2011a</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono łączną analizę danych z kilku badań. Nie wyszczególniono wyników dla chorych z populacji docelowej.
<i>Aletaha 2011b</i> [87]	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono łączną analizę danych z kilku badań. Nie wyszczególniono wyników dla chorych z populacji docelowej.
<i>Aletaha 2015</i> [85]	Niewłaściwa populacja	Metaanaliza wyników z kilku badań dla różnych leków anty-TNF. Nie wyszczególniono wyników dla chorych z populacji docelowej i badanej interwencji.
<i>Alfonso-Cristancho 2017</i> [89]	Niewłaściwa populacja	Celem przeglądu była ocena skuteczności i leków biologicznych u chorych na RZS. W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Alonso-Ruiz 2008</i> [90]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Andre 2011</i> [91]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie analizowano informacje na temat zastosowania leków steroidowych u chorych na RZS.
<i>Ariza-Ariza 2007</i> [92]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie poszukiwano danych dotyczących częstości zwiększenia dawki leków biologicznych u chorych na RZS.
<i>Armuzzi 2014</i> [93]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Baji 2014</i> [94]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu analizowano skuteczność i bezpieczeństwo leków biopodobnych do infliksimabu względem leczenia biologicznego. W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bang 2004 [95]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Bendtzen 2011 [96]</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Bergman 2010 [97]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu analizowano wyniki łącznie względem anty-TNF. W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Bertele 2007 [98]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Bingham 2008 [99]</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Birnbaum 2009 [100]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Bizzi 2014 [101]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Blum 2011 [102]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W przeglądzie oceniano czas stosowania leków biologicznych.
<i>Braun 2003 [103]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Buckley 2015 [104]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Burmester 2009 [105]</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd badań oceniających bezpieczeństwo ADA w różnych populacjach chorych. W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Burmester 2013 [106]</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd badań oceniających bezpieczeństwo ADA w różnych populacjach chorych. W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Bykerk 2008 [107]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Callaghan 2014 [108]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Callhoff 2013 [109]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Cantini 2009 [110]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Caporali 2009 [111]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Carter 2010</i> [112]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Castrejón 2012</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Cella 2005</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Walidacja kwestionariusza FACIT na podstawie badań STAR i ARMADA. Wyniki z badań przedstawiono łącznie dla grup badanych i kontrolnych.
<i>Chatzantoni 2006</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Chatzidionysiou 2011</i> [116]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Chen 2006</i> [117]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Cho 2014</i> [118]	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z 2 rejestrów. Nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Choi 2010</i> [120]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Choi 2017</i> [119]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Choy 2004</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Choy 2005</i> [122]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Christensen 2013</i> [123]	Niewłaściwa populacja	Wtórna analiza do badań AMPLE i ATEST. Nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA. U chorych stosujących ADA+MTX średni wskaźnik DAS 28 wynosił powyżej 5.
<i>Costello 2003</i> [124]	Niewłaściwa populacja	Przegląd niesystematyczny. W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Criscione 2002</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Cuchacovich 2014</i> [126]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Curtis 2011</i> [127]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Cush 2004</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Cvetkovic 2006</i> [129]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>De Vries-Bouwstra 2005</i> [130]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>den Broeder 2002c</i> [131]	Niewłaściwa interwencja	Wtórna analiza dla badań z I fazy. ADA podano w dawkowaniu innym niż podane w kryteriach włączenia.
<i>Desai 2006</i> [133]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Desai 2016</i> [132]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Devine 2011</i> [134]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Diaz-Lagares 2010</i> [135]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Dogra 2013</i> [136]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Donahue 2008</i> [137]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Donahue 2012</i> [138]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Edwards 2003</i> [139]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Emamikia 2016</i> [140]	Niewłaściwa populacja	Metaanaliza badań dla chorych, u których nie zastosowano uprzednio csDMARDs.
<i>Emery 2015</i> [141]	Niewłaściwa populacja	Metaanaliza wyników z 3 badań, w tym badania u chorych bez uprzedniej terapii MTX.
<i>Eng 2013</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd badań oceniających intensyfikację dawkowania leków biologicznych.
<i>Eng 2016b</i> [143]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Favalli 2014</i> [144]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Filipowicz-Sosnowska 2006</i> [145]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Finckh 2010</i> [146]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Fleischmann 2004a</i> [147]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Fleischmann 2004b</i> [148]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Fleischmann 2005</i> [149]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu wskazano tylko 1 badanie dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS, jednak dotyczyło ono ETA.
<i>Fogler 2008</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Gaffo 2006</i> [151]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Gallego-Galisteo 2012</i> [152]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Garcês 2013</i> [153]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Gartlehner 2006</i> [154]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Gartlehner 2009</i> [155]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA. W ramach przeglądu wskazano 2 badania, w których według autorów przeglądu oceniano ADA u chorych z umiarkowanym RZS: prospektywne, kohortowe badanie <i>Kievit 2008</i> i randomizowane badanie ARMADA (publikacje <i>Weinblatt 2003</i> i <i>Weinblatt 2006</i>). Wskaźnik DAS 28 u chorych stosujących ADA w badaniu <i>Kievit 2008</i> wynosił jednak 5,3 i nie wyszczególniono w tym badaniu danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. W badaniu ARMADA uczestniczyli zaś chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.
<i>Geiler 2011</i> [156]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Gibbons 2009</i> [157]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Gomez-reino 2012a</i> [158]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu dla ADA włączono badanie PREMIER (chorzy uprzednio nieleczeni MTX)
<i>González-Vacarezza 2014</i> [159]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Grainger 2005</i> [160]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Guyot 2011</i> [161]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Guyot 2012</i> [162]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Haraoui 2005a</i> [163]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Hazlewood 2016</i> [164]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Hetland 2011</i> [165]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Hochberg 2003</i> [168]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Hochberg 2005</i> [167]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Hochberg 2013</i> [166]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Horton 2011</i> [169]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Horton 2012</i> [170]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Hyrich 2006b</i> [171]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Inui 2016</i> [172]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Jansen 2014</i> [173]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Jayasundara 2012</i> [174]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Jones 2012</i> [175]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Jönsson 2008</i> [176]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Karampetsou 2010</i> [177]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Kavanaugh 2003</i> [178]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Kempeni 1999</i> [179]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Keystone 2003</i> [181]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Keystone 2004b</i> [180]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Klinkhoff 2004</i> [182]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Koike 2015</i> [183]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Kolarz 2007</i> [184]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Koller 2008</i> [186]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Koller 2009</i> [185]	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z 2 badań, u chorych, u których uprzednio nie stosowano MTX.
<i>Kristensen 2007</i> [187]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Kurdekar 2015</i> [188]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Kuriya 2010</i> [189]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Lane 2007</i> [190]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Lapadula 2014</i> [191]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Launois 2011</i> [192]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Lee 2008</i> [193]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Lin 2008</i> [194]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Lis 2014</i> [195]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Liu 2011</i> [196]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Lorenz 2000</i> [197]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu wskazano jedynie na badanie oceniające u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, INF.
<i>Lorenz 2002a</i> [198]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Lv 2014</i> [199]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Ma 2010</i> [200]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Machado 2013</i> [201]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Malaviya 2012</i> [202]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Malviya 2013</i> [203]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Mandema 2011</i> [204]	Niewłaściwa populacja	Metaanaliza 50 badań. Analiza skuteczności zależnie od dawki. Nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Maneiro 2013</i> [205]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Marotte 2010</i> [206]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Mease 2007</i> [207]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Messori 2014</i> [208]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Migliore 2016</i> [209]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Mikuls 2010</i> [210]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Misichia 2002</i> [211]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Mittendorf 2008</i> [212]	Niewłaściwa populacja	Badanie długoterminowe dla chorych uczestniczących w 1 z 6 badań dla ADA. Nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Montecucco 2006</i> [213]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Moots 2012</i> [214]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Moreland 2004b</i> [215]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Murdaca 2013</i> [216]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Nam 2010</i> [217]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Nam 2014</i> [218]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Navarro-Sarabia 2006</i> [219]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Nixon 2007</i> [220]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Orme 2012</i> [221]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Ozer 2010</i> [222]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Palladino 2003</i> [223]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Papagoras 2009</i> [224]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Patel 2004</i> [225]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Pavelka 2006</i> [226]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Pavelka 2012</i> [227]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Pease 2010</i> [228]	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z badania OH i rejestru ORBI. DAS 28 powyżej 5. Nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Pham 2011</i> [229]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Pierreisnard 2013</i> [230]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Pincus 2002</i> [232]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Pincus 2009</i> [231]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Pincus 2014</i> [233]	Niewłaściwa populacja	Wtórna analiza danych z 8 badań klinicznych. Dane z publikacji do badania STAR powtarzają się z danymi z publikacji <i>Pincus 2008</i> . W ramach publikacji nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Pincus 2016</i> [234]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Rau 2002</i> [235]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Rau 2005 [236]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Rau 2010 [237]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Reimold 2012 [238]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Rendas-Baum 2017 [239]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z 2 badań m.in.. ORAL (ADA+MTX vs PLC+MTX). Nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Roberts 2004 [240]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Rubbert-Roth 2012 [241]</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Ruderman 2005 [242]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Ruffing 2007 [243]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Russell 2008 [244]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Salliot 2011 [245]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Schaevebeke 2016 [246]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Scheinfeld 2005 [247]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Schiff 2006 [248]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza danych dla ADA z kilku badań klinicznych. Nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Schmitz 2012 [249]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Schwartzman 2004 [250]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Scott 2014 [251]</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Senolt 2009</i> [252]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Sesin 2005</i> [253254]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Shanahan 2003</i> [254]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Silva 2010</i> [255]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Singh 2009</i> [257]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Singh 2012</i> [256]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu dane dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS przedstawiono tylko dla ETA.
<i>Singh 2016</i> [258]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Sizova 2008</i> [259]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Smolen 2017</i> [260]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Solomon 2007</i> [261]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Souto 2016</i> [262]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Stevenson 2016</i> [263]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA. W przeglądzie analizowano jedynie dane dla chorych z aktywnością RZS umiarkowaną do ciężkiej. Dane dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS wskazano jedynie w części ekonomicznej przeglądu (model, dane z badania ReAct).
<i>Strand 2008</i> [266]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Strand 2010</i> [265]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Strand 2017</i> [266]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Suarez-Almazor 2007</i> [267]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Symmons 2006</i> [268]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Szeremeta 2012</i> [269]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Tak 2011</i> [270]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Takeuchi 2005</i> [271]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Takeuchi 2010</i> [272]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Tanaka 2012b</i> [275]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Tanaka 2013</i> [274]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Tanaka 2014</i> [273]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Tanaka 2016b</i> [276]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Tayar 2013</i> [277]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Taylor 2001</i> [280]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Taylor 2003a</i> [278]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Taylor 2003b</i> [279]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Thalayasingam 2011</i> [281]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Thaler 2012</i> [282]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Thomas 2015</i> [283]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Torrance 2004</i> [284]	Niewłaściwa populacja	Dane z badania ARMDA i DE019 (porównanie z MTX). Nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Toussirot 2004</i> [285]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Toussirot 2007</i> [286]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Turkstra 2011</i> [287]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Tvete 2015</i> [288]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Valesini 2007</i> [289]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Van De Putte 2004a</i> [290]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>van den Reek 2016</i> [291]	Niewłaściwa metodyka	List
<i>Van Schouwenburg 2013</i> [292]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Venkateshan 2009</i> [293]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Visman 2011</i> [294]	Niewłaściwa populacja	Wtórna analiza danych z 13 badań klinicznych. Dane z publikacji do badania STAR przedstawiono tylko dla podgrupy chorych z kohorty AdRA, stosujących ADA. W ramach publikacji nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Vlachopoulos 2017</i> [295]	Niewłaściwa populacja	Metaanaliza pod kątem oceny sztywności tętnic. Nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Vlieland 2009</i> [296]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Voulgari 2006</i> [297]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Voulgari 2008</i> [299]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Voulgari 2012</i> [300]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Voulgari 2014</i> [298]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Walker-Bone 2007</i> [301]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Weaver 2004</i> [302]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Wei 2006</i> [303]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Wiedmann 2009</i> [304]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Wiens 2010a</i> [305]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Wiens 2010b</i> [306]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Willrich 2015</i> [307]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Wollheim 2002</i> [308]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Wong 2008</i> [309]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Woodman 2013</i> [310]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.
<i>Zerbini 2017</i> [311]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA.

7.5.2. II etap

Tabela 79.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Aaltonen 2016</i> [312]	Niewłaściwe punkty końcowe	Celem badania była ocena prawdopodobieństwa przerwania terapii biologicznej u chorych na RZS w Finlandii.
<i>Aberumand 2014</i> [313]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu stosowali różne inhibitory TNF. Wyniki podano łącznie.
<i>Akdemir 2016</i> [314]	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>IMPROVED</i> , w którym uczestniczyli chorzy, niestosujący uprzednio leków przeciwreumatycznych.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Al Emadi 2009</i> [315]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. Brak danych dotyczących stopnia nasilenia RZS u chorych stosujących ADA. Wyniki bezpieczeństwa podano łącznie dla różnych populacji.
<i>Albrecht 2008</i> [316]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. W badaniu nie przedstawiono danych dla chorych o umiarkowanym stopniu nasilenia RZS. Średni wynik DAS 28 wynosił 5,7.
<i>Aletaha 2009</i> [317]	Niewłaściwa populacja	Analiza do wyników badania <i>PREMIER</i> , w którym uczestniczyli chorzy niestosujący uprzednio MTX.
<i>Alzaidy 2016</i> [318]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy o ciężkim stopniu aktywności RZS (DAS 28>5,1)
<i>An 2017</i> [319]	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne. W badaniu analizowano łącznie wyniki dla różnych leków z grupy anty-TNF, przy czym terapię ADA stosowało około 10% chorych.
<i>Ancchino 2015</i> [320]	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne. Wyniki podano łącznie dla terapii inhibitorami TNF. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla terapii z zastosowaniem ADA u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Arkema 2012</i> [321]	Niewłaściwa interwencja	W publikacji podano łączne wyniki dla różnych leków anty-TNF.
<i>Asai 2015</i> [322]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Mediana wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,3.
<i>Atzeni 2006</i> [325]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Wynik DAS 28 wynosił średnio 5,4. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS.
<i>Atzeni 2009</i> [323]	Niewłaściwa populacja	Publikacja przedstawiająca dane z obserwacyjnego rejestru <i>LOHREN</i> . W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,9. Wyniki łącznie dla leków anty-TNF.
<i>Atzeni 2014</i> [324]	Niewłaściwa interwencja	Publikacja przedstawiająca dane z obserwacyjnego rejestru <i>LOHREN</i> . W publikacji oceniano czynniki predykcyjne odpowiedzi na terapię anty-TNF u chorych na RZS, w tym u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. W podgrupie chorych z umiarkowanym RZS ADA stosowano jedynie u około 37% chorych. Wyniki podano łącznie dla leków biologicznych.
<i>Axelsen 2017</i> [326]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu uczestniczyli chorzy o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności RZS. W publikacji nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS.
<i>Banse 2016</i> [327]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych, u których wskaźnik DAS 28 wynosił >5,1.
<i>Barrera 2001</i> [328]	Niewłaściwa interwencja	ADA podawano dożylnie.
<i>Bartelds 2007</i> [331]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,3.
<i>Bartelds 2010</i> [330]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,2.
<i>Bartelds 2011</i> [329]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,2.
<i>Batteux 2016</i> [332]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie retrospektywne. Analiza dotycząca kontynuacji leczenia lekami biologicznymi. Brak wyników dla populacji docelowej.
<i>Bazzani 2009</i> [333]	Niewłaściwa populacja	Publikacja przedstawiająca dane z obserwacyjnego rejestru <i>LOHREN</i> . W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,8 u chorych stosujących ADA.
<i>Bazzichi 2012</i> [334]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano model matematyczny służący do określania czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie. Brak danych na temat stopnia aktywności RZS.
<i>Behrens 2013</i> [335]	Niewłaściwa populacja	W badaniu analizowano wyniki dla 2 kohort chorych stosujących ADA: ze stabilną terapią i z badania nieinterwencyjnego. U chorych ze stabilną terapią średni wskaźnik DAS 28 wynosił 3,2. U chorych z badania nieinterwencyjnego 5,9. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS (DAS 28 >3,2 do <5,1)
<i>Bender 2007</i> [336]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 6,5.
<i>Bennett 2005</i> [337]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. 26% chorych miało uprzednio terapię biologiczną. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 6,3.
<i>Benucci 2008</i> [339]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 6,2.
<i>Benucci 2011</i> [340]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano terapię LEF+anty-TNF vs MTX+anty-TNF. Wyniki łącznie dla ADA i ETA.. Średni DAS 28 powyżej 5.
<i>Benucci 2013</i> [341]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,4.
<i>Benucci 2015</i> [338]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,4.
<i>Bergström 2014</i> [342]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,5.
<i>Berthelot 2010</i> [343]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla inhibitorów TNF.
<i>Biggioggero 2014</i> [344]	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali leki biologiczne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,7.
<i>Bloem 2015</i> [345]	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano różne metody pomiaru przeciwciał przeciw ADA.
<i>Blume 2013</i> [346]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie retrospektywne dotyczące eskalacji dawki leków biologicznych u chorych na RZS.
<i>Bobbio-Pallavicini 2007</i> [347]	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali leki biologiczne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,5 u chorych stosujących ADA.
<i>Bombardieri 2007</i> [348]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>ReAct</i> , w którym chorzy otrzymywali ADA. W badaniu uczestniczyli chorzy o umiarkowanej do ciężkiej aktywności RZS. Analiza w podgrupach w zależności od zastosowania uprzednio leków anty-TNF. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS.
<i>Bonafede 2012a</i> [349]	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wyników skuteczności, bezpieczeństwa dla docelowej populacji chorych. Analiza danych dotyczących zastosowania leków biologicznych w praktyce klinicznej.
<i>Bonafede 2012b</i> [350]	Niewłaściwe punkty końcowe	Ocena eskalacji dawki leków biologicznych.
<i>Bos 2008</i> [351]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS.
<i>Bouman 2017a</i> [352]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z małą aktywnością RZS.
<i>Bouman 2017b</i> [353]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z małą aktywnością RZS.
<i>Bounthavong 2014</i> [354]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. W badaniu analizowano wyniki dla chorych stosujących ADA z powodu różnych wskazań (nie tylko RZS).
<i>Bowen 2010</i> [355]	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali leki biologiczne. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,8.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Braun-Moscovici 2008</i> [356]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych, u których wskaźnik DAS 28 wynosił od 6,3 do 8,5.
<i>Brocq 2007</i> [357]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z wskaźnikiem DAS 28 > 5,1.
<i>Brodzky 2017</i> [358]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z wskaźnikiem DAS 28 > 5,1.
<i>Brown 2012</i> [359]	Niewłaściwa populacja	Analiza retrospektywna. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 6,99.
<i>Buchbinder 2007</i> [360]	Niewłaściwa populacja	W ramach publikacji nie wyszczególniono wyników dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Burmester 2015</i> [361]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane, w którym chorzy otrzymywali ADA+MTX w różnych dawkach. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła około 6.
<i>Burmester 2017</i> [362]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące ADA vs sarilumab. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 6,8.
<i>Cacciapaglia 2014</i> [363]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki w badaniu podano łącznie dla leków anti-TNF, a ADA stosowało tylko 24% chorych.
<i>Calip 2017</i> [364]	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano czas trwania terapii anti-TNF u chorych młodszych i starszych.
<i>Canhao 2012</i> [365]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS 28 wynosiła 5,5 u chorych stosujących ADA.
<i>Cannon 2014</i> [366]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne. W badaniu oceniano czas zastosowania leków anti-TNF, eskalację dawki czy koszt leczenia. Brak danych na temat zastosowania uprzednio przez chorych włączonych do badania csDMARDs.
<i>Capria 2010</i> [367]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych z umiarkowanym stopniem aktywności RZS. Średnia wartość wskaźnika DAS wynosiła 6,3.
<i>Carmona 2006</i> [368]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru dla leków biologicznych. Nie przedstawiono danych dotyczących aktywności choroby u chorych stosujących ADA i włączonych do rejestru.
<i>Carubbi 2015</i> [369]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano dostawowe podanie leków biologicznych.
<i>Ceccarelli 2017</i> [370]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu wyniki analizowano łącznie dla leków anti-TNF, a ADA otrzymało tylko 22% chorych.
<i>Chen 2009</i> [371]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy u których wskaźnik DAS 28 mieścił się w zakresie od 5,63 do 7,37.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Chen 2014</i> [373]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru dla leków biologicznych. Brak danych na temat aktywności RZS u chorych stosujących ADA. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Chen 2016b</i> [372]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu oceniano częstość przerywania terapii lekami biologicznymi. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Cho 2012</i> [374]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu oceniano wpływ chorób współistniejących na stosowane leki anty-TNF. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Choi 2013</i> [375]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. Analizowano dane dla próbek pobranych od chorych z kilku badań. W grupie ADA średni wskaźnik DAS 28 wynosił powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Choi 2014</i> [376]	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z kilku badań pod kątem wrażliwości na zmiany MRP8/14. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Chu 2015</i> [377]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. Brak danych na temat aktywności RZS u chorych stosujących ADA.
<i>Cludts 2017</i> [378]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. Analiza przeciwciał wobec ADA. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.. Średni wskaźnik DAS 28 wynosił powyżej 5.
<i>Cohen 2017</i> [379]	Niewłaściwa populacja	W badaniu ADA porównywano z ABP 501. Średni wskaźnik DAS 28 wynosił powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS
<i>Cuchacovich 2008</i> [380]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. U chorych występowało aktywne RZS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS
<i>David 2014</i> [381]	Niewłaściwa populacja	Analiza retrospektywna. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>de la Torre 2014</i> [382]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniono tylko leki biologiczne. U chorych występowała mała aktywność RZS lub remisja.
<i>De Stefano 2010</i> [383]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z wskaźnikiem DAS 28 powyżej 5,1.
<i>Degli Esposti 2017</i> [384]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>den Broeder 2002a</i> [385]	Niewłaściwa interwencja	ADA podawano dożylnie
<i>den Broeder 2002b</i> [386]	Niewłaściwa interwencja	ADA podawano dożylnie
<i>Dewedar 2012</i> [387]	Niewłaściwa populacja	Średni wskaźnik DAS 28 wynosił powyżej 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Dohn 2011 [388]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Chorzy w badaniu po niepowodzeniu tylko 1 DMARD (MTX). Do badania włączano chorych z DAS 28 od 2,8 do 7,1. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Dos Santos 2016 [389]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono dane dla ADA i ETA. Średni wskaźnik CDAI w chwili rozpoczęcia badania wynosił u chorych stosujących ADA powyżej 23. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>D'Souza 2010 [390]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Duftner 2008 [391]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza retrospektywna. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Edupuganti 2015 [392]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło tylko 6 chorych z RZS.
<i>Einarsson 2015 [393]</i>	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Średni DAS 28 wynosił powyżej 5.
<i>Ellegaard 2011 [394]</i>	Niewłaściwa populacja	Dane dla leków biologicznych. Wyniki łącznie dla anty-TNF. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Włączano chorych z DAS 28 od 1,4 do 7,8
<i>Emery 2009 [395]</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania PREMIER (chorzy uprzednio niestosujący MTX)
<i>Emery 2016 [396]</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania PROWD i OPTIMA (chorzy uprzednio niestosujący MTX)
<i>Eng 2016a [397]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie kohortowe. 33% miało wcześniej leki biologiczne. Brak wyszczególnionych wyników dla chorych z umiarkowanym RZS. Analiza pod kątem przeciwciał. Brak wyników dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa.
<i>Escudero-Vilaplana 2012 [398]</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne. W populacji ogólnej chorzy z DAS 28 > 5,1 stanowili ponad 42% wszystkich chorych. Przedstawiono 1 wynik dla chorych z umiarkowanym RZS (remisja), ale łącznie dla leków anty-TNF.
<i>Fafá 2015 [399]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza do danych z rejestru. PK dotyczące czasu stosowania leków i powodów wykluczenia.
<i>Favalli 2016 [401]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza retrospektywna dotycząca kontynuacji leczenia i powodów wykluczenia chorych z terapii
<i>Favalli 2017 [400]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza retrospektywna dotycząca kontynuacji leczenia i powodów wykluczenia chorych z terapii
<i>Fernández-Nebro 2007 [402]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie bez randomizacji. Średni wskaźnik DAS 28 powyżej 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Feuchtenberger 2015 [403]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie bez randomizacji, 1 ramienne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, a średni DAS >5.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Filippini 2014</i> [404]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. ADA stosowało 29% chorych, umiarkowany RZS występował u 21% chorych.
<i>Filippucci 2006</i> [405]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne. Tylko 8 chorych miało odpowiedni DAS 28 na początku badania. W badaniu analizowano wyniki sonografii Dopplera.
<i>Finckh 2006</i> [406]	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z kohorty z badania obserwacyjnego. Do badania włączono chorych z DAS 28 od 4,02 do 4,36, ale aż 39% chorych miało wcześniej lek anty-TNF. Brak danych na temat stosowanych uprzednio csDMARDs. Głównie oceniano przerwanie leczenia i zwiększenie dawki.
<i>Fisher 2013</i> [408]	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza retrospektywna. W badaniu analizowano przerwanie leczenia. Brak danych dla populacji chorych z umiarkowanym RZS.
<i>Fisher 2014</i> [407]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie kohortowe. W badaniu analizowano przerwanie leczenia.
<i>Fleischmann 2012</i> [410]	Niewłaściwa populacja	W grupie PLC chorzy mogli z csDMARDs stosować jedynie leki antymalaryczne, ale w chwili rozpoczęcia badania stosowało je jedynie 10% chorych. Większość stosowała jedynie steroidy. Średni DAS 28 wynosił 6,6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Fleischmann 2016a</i> [409]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania AMPLE: ADA vs abatacept. Ponad 63% chorych miało ciężki stopień aktywności RZS w chwili rozpoczęcia badania. Nie wyszczególniono wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych, u których w chwili rozpoczęcia badania występowała umiarkowana aktywność RZS.
<i>Fleischmann 2016b</i> [412]	Niewłaściwa populacja	Do badania AMPLE (ADA vs abatacept). DAS 28 5,5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Fleischmann 2017</i> [411]	Niewłaściwa populacja	Badanie ORAL (ADA vs tofacynib). DAS 6,5 W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Flendrie 2003</i> [413]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. DAS 28 wynosił 6,4. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Flouri 2014</i> [414]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. DAS 28 mediana powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Frazier-Mironer 2014</i> [415]	Niewłaściwa populacja	Badanie bez randomizacji. Średni DAS 28 powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Fukae 2013</i> [416]	Niewłaściwa populacja	ADA vs tocilizumab. DAS 28 powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. W grupie ADA tylko 8 chorych miało wcześniej MTX.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Furst 2015</i> [417]	Niewłaściwa populacja	Długookresowa analiza dla ADA. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Gabay 2013a</i> [418]	Niewłaściwa populacja	ADA vs tocilizumab. DAS 28 6,5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Gabay 2016</i> [419]	Niewłaściwa populacja	ADA vs tocilizumab. DAS 28 6,5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Gonzalez Alvaro 2007</i> [420]	Niewłaściwa populacja	Porównanie ADA vs INF. DAS 28 około 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Greenberg 2008</i> [421]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. 43% chorych miało małą aktywność RZS a 29,8% wysoką. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Greenberg 2012</i> [422]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, kohortowe. Według CDAI w grupie ADA u 42% mała aktywność choroby, a 21% wysoką. Średnia liczba wcześniejszych DMARDs 0,7. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Greisen 2014</i> [424]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania OPERA, w którym uczestniczyli chorzy nie stosujący uprzednio DMARD
<i>Greisen 2015</i> [423]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania OPERA, w którym uczestniczyli chorzy nie stosujący uprzednio DMARD
<i>Gremese 2013</i> [425]	Niewłaściwa populacja	Badanie bez randomizacji. DAS 28 5,6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Gülfe 2009</i> [426]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. DAS 28 5,5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS
<i>Halpern 2009</i> [427]	Niewłaściwa populacja	Analiza do badania DE033, do którego włączono chorych uprzednio uczestniczących w 1 z 6 badań klinicznych (RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej). W badaniu tym chorzy stosowali tylko ADA. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS Dane z DE033 zestawiono z danymi z rejestru NOR-DMARD w którym chorzy stosowali MTX lub LEF.
<i>Hammer 2010</i> [429]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Do badania włączano chorych z DAS 28 3,4–7,7. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Hammer 2011</i> [428]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Do badania włączano chorych z DAS 28 3,4–7,7. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS
<i>Han 2016</i> [430]	Niewłaściwa populacja	Chorzy stosowali w badaniu ADA lub ETA. Badanie bez randomizacji. DAS 28 powyżej 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Haraoui 2011</i> [431]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. DAS 28 6,1. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Harigai 2017</i> [432]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne w populacji chorych z Japonii. 25% stosowała wcześniej leki biologiczne. Umiarkowane RZS miało około 40% chorych, W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS
<i>Hattori 2016</i> [434]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne. 35% chorych miało uprzednio leczenie biologiczne. Ocena pod kątem przerwania leczenia.
<i>Hattori 2017</i> [433]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. 28% chorych miało uprzednio leczenie biologiczne. Populacja Japonii. W badaniu uczestniczyli chorzy z małą, dużą i średnią aktywnością RZS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS
<i>Heftdal 2017</i> [435]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania OPERA, w którym uczestniczyli chorzy nie stosujący uprzednio DMARD
<i>Heiberg 2006</i> [437]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. DAS 28 powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Heiberg 2008</i> [436]	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne. Brak danych o aktywności choroby. Wyniki analizowano łącznie dla leków anti-TNF. Tylko utarty przedstawiono osobno.
<i>Heimans 2013</i> [439]	Niewłaściwa populacja	Badanie IMPROVED, w którym chorzy stosowali MTX. Chorzy z DAS 28 >1,6 po terapii MTX otrzymali m.in.. ADA
<i>Heimans 2014</i> [440]	Niewłaściwa populacja	Badanie IMPROVED, w którym chorzy stosowali MTX. Chorzy z DAS 28 >1,6 po terapii MTX otrzymali m.in.. ADA
<i>Heimans 2016</i> [438]	Niewłaściwa populacja	Badanie IMPROVED, w którym chorzy stosowali MTX. Chorzy z DAS 28 >1,6 po terapii MTX otrzymali m.in.. ADA
<i>Herenius 2010</i> [441]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Średni DAS 28 5,2. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Herenius 2011</i> [443]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło tylko 8 chorych.
<i>Herenius 2013</i> [442]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Hernandez-Cruz 2016</i> [444]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Średni DAS 28 5,7-5,9. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Hetland 2010</i> [445]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Do badania włączano chorych z DAS 28 od 3,3 do 8,4). W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Hirata 2015a</i> [446]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. Do badania włączono chorych z DAS 28 od 4,40 do 6,45. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Hirata 2015b</i> [448]	Niewłaściwa populacja	MTX, ADA, tocilizumab. DAS 28 od 4,40 do 6,45. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Hirata 2016</i> [447]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. Średni DAS 28 5,4. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.. Dane tylko dla postaci umiarkowanej do ciężkiej lub niskiej/umiarkowanej).
<i>Hoff 2009</i> [449]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania PREMIER (chorzy niestosujący uprzednio MTX)
<i>Hoff 2011</i> [450]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania PREMIER (chorzy niestosujący uprzednio MTX)
<i>Hørslev-Petersen 2014</i> [451]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania OPERA (chorzy niestosujący uprzednio MTX)
<i>Hørslev-Petersen 2016</i> [452]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania OPERA (chorzy niestosujący uprzednio MTX)
<i>Hoving 2009</i> [453]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Średni DAS 28 5,0 W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Hoxha 2016</i> [454]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Wcześniejsze leczenie biologiczne u 19,0% chorych. Wyniki dotyczące występowania przeciwciał.
<i>Hussain 2015</i> [455]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Brak danych na temat aktywności choroby w chwili rozpoczęcia badania.
<i>Hyrich 2006a</i> [456]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z DAS 28 5,1.
<i>Iagnocco 2008</i> [457]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Średni DAS 28 6,3. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Iagnocco 2015</i> [458]	Niewłaściwa populacja	5.2. Brak wyników wyszczególnionych dla chorych z umiarkowanym RZS. Wyniki łącznie dla anty-TNF, a ADA tylko około 33% chorych.
<i>Iannone 2012</i> [459]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. Średni DAS 28 5,4. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Iannone 2016</i> [460]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Średni DAS 28 5,3. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Ikeda 2013</i> [461]	Niewłaściwa metodyka	9 chorych ADA tylko, wyniki łącznie dla leków anty-TNF.
<i>Inciarte-Mundo 2016a</i> [462]	Niewłaściwa populacja	Wyniki łącznie dla anty TNF. Włączano chorych z DAS 28 od 0,91–5,81. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Isozaki 2016</i> [463]	Niewłaściwa populacja	Badanie kohortowe. Średni DAS 28 4,79. Średnio uprzednio stosowano 1 lek biologiczny. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Jamal 2009</i> [464]	Niewłaściwa populacja	Analiza dodatkowa do badania DE019 pod kątem czasu trwania RZS. W badaniu DE019 porównywano ADA+MTX vs PLC+MTX (niewłaściwy komparator). W badaniu uczestniczyli chorzy o aktywności

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		umiarkowanej do ciężkiej. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Jamnitski 2013</i> [465]	Niewłaściwa populacja	Badanie kohortowe wśród chorych stosujących ADA lub ETA. Wyniki łącznie dla leków biologicznych. Średni DAS 28 4,7. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Jani 2015</i> [466]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z DAS 28 >5,1
<i>Jani 2016a</i> [467]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z DAS 28 >5,1
<i>Jani 2016b</i> [468]	Niewłaściwa populacja	ADA lek biopodobny vs ADA. Średni Das 28 6,9. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Jin 2017</i> [469]	Niewłaściwa populacja	Ocena czynników wpływających na wybór terapii. Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Jobanputra 2012</i> [470]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z DAS 28 >5,1
<i>Jorgensen 2015</i> [471]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. DAS 28 wynosił 4,4, ale wśród chorych z umiarkowanym RZS stosujących w badaniu ADA jedynie 64% chorych stosowało leczenie biologiczne po raz pierwszy.
<i>Jung 2014</i> [472]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. Oceniano tworzenie przeciwciał, brak danych o aktywności choroby.
<i>Kaeley 2016a</i> [473]	Niewłaściwa populacja	Porównywano w badaniu ADA +MTX vs ADA +MTX w innej dawce. Brak wyszczególnionych wyników dla chorych z umiarkowanym RZS. Średni DAS 28 5,8.
<i>Kaeley 2016b</i> [474]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla chorych stosujących ADA+MTX w badaniu MUSICA. Średni DAS 28 5,8. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Kaneko 2013</i> [475]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Ponad 50% chorych miało wysoką aktywność RZS.
<i>Kang 2014</i> [476]	Niewłaściwa populacja	Badanie dla leków biologicznych. Ponad połowa chorych z DAS >5,1. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Kaplan 2005</i> [477]	Niewłaściwa metodyka	Do badania STAR. Nie przedstawiono wyników dla grupy badanej i kontrolnej osobno.
<i>Kavanaugh 2013</i> [478]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania OPTIMA (chorzy niestosujący uprzednio MTX)
<i>Keystone 2011</i> [481]	Niewłaściwa populacja	Faza przedłużona do RCT <i>DE019</i> , w którym ADA+MTX porównywano z PLC+MTX (niewłaściwy komparator). Chorzy uczestniczący w badaniu mieli RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. W tej publikacji nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowanym RZS.
<i>Keystone 2013</i> [482]	Niewłaściwa populacja	Faza przedłużona do RCT <i>DE019</i> , w którym ADA+MTX porównywano z PLC+MTX (niewłaściwy komparator). Chorzy uczestniczący w badaniu mieli RZS o

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		aktywności umiarkowanej do ciężkiej. W tej publikacji nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowanym RZS.
<i>Keystone 2014a</i> [479]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania PREMIER (chorzy niestosujący uprzednio MTX)
<i>Keystone 2014b</i> [480]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania PREMIER (chorzy niestosujący uprzednio MTX)
<i>Kievit 2007</i> [484]	Niewłaściwa populacja	Zestawienie wyników z różnych badań względem praktyki. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Kievit 2008</i> [483]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. Średni DAS 28 5,3. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Kim 2007b</i> [485]	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT (ADA +MTX vs PLC+MTX - niewłaściwy komparator). W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Kim 2014</i> [486]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali różne anty-TNF. Wyniki łącznie
<i>Kim 2016</i> [487]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki łącznie dla anty-TNF.
<i>Kimura 2016</i> [488]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Od 25 do 43% chorych miało uprzednio leczenie biologiczne.
<i>Koga 2011</i> [489]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Średni DAS 28 powyżej 5.
<i>Koike 2012</i> [492]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla chorych stosujących ADA. DAS 28 powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Koike 2014</i> [491]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla chorych stosujących ADA. U ponad 50% chorych występowała duża aktywność RZS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Koike 2016</i> [490]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla chorych stosujących ADA w ramach badania MELODY. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Średni DAS 28 powyżej 5.
<i>Koiwa 2016</i> [493]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, stosujących ADA
<i>Kojima 2016</i> [494]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki łącznie dla anty-TNF. ADA bardzo niewielki odsetek chorych. Osobno wyniki dla przerwania leczenia tylko.
<i>Kontinen 2006</i> [495]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Brak danych o aktywności RZS.
<i>Kopciuch 2016</i> [496]	Niewłaściwa populacja	W badaniu chorzy stosowali ADA lub ETA. Średni DAS 28 wynosił powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Krabbe 2016</i> [497]	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali ADA. Średni DAS 28 około 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Krieckaert 2012</i> [498]	Niewłaściwa populacja	Porównanie ADA vs ETA. Średni DAS 28 powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Krieckaert 2013</i> [499]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Średni DAS 28 5,1. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Krintel 2012a</i> [501]	Niewłaściwa populacja	Dane do rejestru DANBIO. Średni DAS 28 5.1. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Krintel 2016</i> [500]	Niewłaściwa populacja	Badanie OPERA: chorzy, u których nie zastosowano uprzednio MTX.
<i>Krishnan 2012</i> [502]	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z bazy ARAMIS. Brak danych o aktywności choroby.
<i>Kristensen 2008</i> [503]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. Średni DAS 28 >5 W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Krüger 2012</i> [504]	Niewłaściwa populacja	Badanie nieinterwencyjne, nierandomizowane. Średni DAS 28 około 5,5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Kurz 2011</i> [505]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Mediana DAS 28 >5 W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Kvien 2005</i> [506]	Niewłaściwa populacja	Analiza przepisywanych leków. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Laas 2009</i> [507]	Niewłaściwa populacja	ADA vs ETA. W badaniu uczestniczyli chorzy z ciężkim RZS.
<i>L'Ami 2017</i> [508]	Niewłaściwa populacja	ADA vs ETA. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. 21% chorych miało uprzednio leki biologiczne.
<i>Lampropoulos 2015</i> [509]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne. W grupie csDMARDs aż 71% miało MTX w monoterapii. Brak oceny skuteczności. Chorzy w grupie stosującej biologiczne DMARDs mogli stosować więcej niż 1 lek biologiczny, wyniki podano w podgrupach wyszczególnionych ze względu na pierwszy lek, ale aż 40% miało zmianę na inny lek biologiczny, więc nie jest pewne czy to jedynie dla ADA.
<i>Landewé 2015a</i> [510]	Niewłaściwa populacja	Analiza do badania DE019 (porównanie z MTX) i badania PREMIER. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Landewé 2015b</i> [511]	Niewłaściwa populacja	Do badania PREMIER chorzy, u których nie zastosowano uprzednio MTX.
<i>Lapadula 2011</i> [512]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. Średni DAS 28 powyżej 5 W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Leeb 2010</i> [513]	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Analiza parametrów wpływających na rozpoczęcie terapii anty-TNF
<i>Leon 2016</i> [514]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Średni DAS 28 3,8–5,7. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Listing 2008</i> [515]	Niewłaściwa interwencja	Analiza pod kątem zawału serca. Razem dla anty-TNF.
<i>Mancarella 2007</i> [516]	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne. DAS 28 5,9. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Wyniki łącznie dla anty-TNF.
<i>Manders 2015</i> [517]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Marchesoni 2009</i> [518]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. Średni DAS 28 powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Markatseli 2012</i> [519]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Średni DAS 28 powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Markenson 2011</i> [520]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. U ponad 70% chorych duża aktywność RZS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Martínez-Santana 2013</i> [521]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Matsudaira 2011</i> [522]	Niewłaściwa populacja	Dane dla leków biologicznych. Do badania włączano chorych z DAS 28 od 3.95 do 5.42, ale tylko 14 % chorych dostało ADA - brak danych jaki mieli oni DAS 28. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Mavragani 2010</i> [523]	Niewłaściwa populacja	Badanie bez randomizacji. Średni Das 28 powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Migliore 2009</i> [524]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Miyasaka 2008</i> [525]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z wysoką aktywnością RZS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Moen 2005</i> [526]	Niewłaściwa populacja	ADA jako kolejny lek biologiczny po INF.
<i>Mogosan 2009</i> [527]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Mok 2013</i> [528]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z DAS 28 \geq 5.1.
<i>Moller Dohn 2009</i> [529]	Niewłaściwa populacja	Punkty końcowe dotyczące erozji kości a nie klasycznej oceny skuteczności. Jednoramienne badanie. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, DAS 28 w zakresie 4.1–5.5

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Moots 2011</i> [530]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. DAS 28 powyżej 5,9. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Moots 2017a</i> [531]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. U 20% chorych było uprzednio leczenie biologiczne.
<i>Morgan 2015</i> [532]	Niewłaściwa populacja	Czynniki wpływające na stosowanie leków biologicznych. Średni DAS 28 powyżej 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Morozzi 2007</i> [533]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. DAS 28 6,8. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Nair 2016</i> [534]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Średni DAS 28 5,4.
<i>Nakashima 2017</i> [535]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z Japonii. Jednoramienne. Część chorych (18%) miała wcześniej leki biologiczne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. DAS 28 2,3–8,4.
<i>Naredo 2008</i> [536]	Niewłaściwa populacja	DAS 28 5,69. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. 15% chorych miało uprzednio leczenie biologiczne. Wyniki łącznie dla anty-TNF. Badanie bez randomizacji.
<i>Nash 2016</i> [537]	Niewłaściwa metodyka	Ból w miejscu wstrzyknięcia dla 2 formułacji ADA. Brak wyników dla pop docelowej
<i>Navarro-Millán 2016</i> [538]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla ADA vs ETA. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Neovius 2011</i> [540]	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z rejestru ARTIS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Neovius 2015</i> [539]	Niewłaściwa populacja	Ocena częstości stosowania i przerywania leczenia. Analiza danych z rejestru ATRIS. 43% chorych stosujących ADA miało ciężką aktywność RZS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Neubauer 2014</i> [541]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Nordal 2014</i> [542]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z DAS 28 3,4-7,7. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Badanie jednoramienne.
<i>Oei 2009</i> [543]	Niewłaściwa populacja	Retrospektywne badanie. ADA jako pierwszy lek biologiczny stosowało 14% chorych, wyniki są podane łącznie.
<i>Oh 2015</i> [544]	Niewłaściwa populacja	Porównanie ADA vs ADA+MTX. Populacja Japonii, u części chorych było wcześniej leczenie biologiczne -

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		około 24%. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Ohrndorf 2011 [545]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali ADA. DAS 28 5,3. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Oladapo 2014 [546]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Ornbjerg 2013 [547]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z rejestru. DAS 28 1.4–7.8. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Ornbjerg 2014 [548]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z rejestru DANBIO. 5.0 (1.4–7.8). Brak wyszczególnionych wyników dla populacji docelowej
<i>Ornbjerg 2016 [549]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie OPERA: chorzy, u których nie zastosowano uprzednio MTX.
<i>Ortea 2016 [550]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu wzięło udział 8 chorych
<i>Oslejsková 2009 [551]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy stosowali w badaniu ADA. Średni DAS 28 wynosił powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Østgård 2017 [552]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie OPERA: chorzy, u których nie zastosowano uprzednio MTX.
<i>Park 2017 [553]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z rejestru. DAS 28 5,72. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Pease 2011 [554]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza danych demograficznych chorych rozpoczynających terapię anti-TNF w różnych bazach danych.
<i>Popa 2005a [555]</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badań I fazy. Brak danych na temat aktywności choroby u chorych włączonych do analizy.
<i>Popa 2005b [556]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali ADA. Brak danych na temat aktywności choroby u chorych włączonych do analizy.
<i>Pope 2011 [559]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza post-hoc do badania, w którym chorzy stosowali ADA Wyniki przedstawiono w podgrupach wyróżnionych w zależności od CRP. Średni DAS 28 5,8. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Pope 2012 [557]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza post- hoc do badania, w którym chorzy stosowali ADA Wyniki przedstawiono w podgrupach wyróżnionych w zależności od uprzedniego leczenia biologicznego. Średni DAS 28 5,8. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Pope 2013 [558]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza do badania, w którym chorzy stosowali ADA. Średni DAS 28 5,8. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Porter 2016 [560]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu chory stosowali RYT lub ADA/ETA. DAS 28 około 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Potter 2009</i> [562]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. Średni DAS 28 powyżej 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Potter 2010</i> [561]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. Średni DAS 28 powyżej 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Analiza pod kątem genotypu.
<i>Pouw 2013</i> [563]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Średni DAS 28 5,3. Nie wyszczególniono danych dla populacji docelowej.
<i>Punzi 2011</i> [564]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Średni DAS 28 5,3. Nie wyszczególniono danych dla populacji docelowej.
<i>Radstake 2009</i> [565]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Średni DAS 28 5,7. Nie wyszczególniono danych dla populacji docelowej.
<i>Raftery 2012</i> [566]	Niewłaściwa populacja	U chorych włączonych do analizy DAS 28 wynosił powyżej 5,11
<i>Rateman 2010</i> [567]	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali ADA. Średni DAS 28 5,2. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Rau 2004</i> [568]	Niewłaściwa interwencja	ADA w dawce podawanej w mg/kg mc.
<i>Riazzoli 2010</i> [569]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Średni DAS 28 5,4. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Roberts 2017</i> [570]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Brak danych ile chorych miało uprzednio MTX, ADA tylko 10%. Średni DAS 28 2,96 dla ADA. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Romano 2014</i> [571]	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali ADA lub INF. Średni DAS 28 5,3. Tylko u 29% chorych umiarkowany RZS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Rosas 2014</i> [572]	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali ADA. Wyniki przedstawiono jedynie w podziale na niską vs umiarkowaną/wysoką aktywność RZS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Safi 2015</i> [573]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Sakthiswary 2012</i> [575]	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali ADA. Średni DAS 5,30. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Sakthiswary 2014</i> [574]	Niewłaściwa populacja	DAS 28 5,17, ADA tylko około 50% chorych stosowało. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Salaffi 2012</i> [576]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Średni DAS 28 około 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Sangiorgi 2015</i> [577]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Santoleri 2014</i> [578]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Santos-Moreno 2016</i> [579]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. Tylko 46% z całej grupy stosującej ADA miało umiarkowany RZS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Sarzi-Puttini 2008</i> [580]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. Średni DAS 28 około 5,7. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Sato 2015</i> [581]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. Chorzy z Japonii. U około 41% chorych była duża aktywność RZS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Savage 2015</i> [582]	Niewłaściwa interwencja	Wpływ warunków pogodowych na aktywność choroby. Chorzy stosowali ADA lub ETA. Wyniki łącznie.
<i>Schabert 2012</i> [583]	Niewłaściwa populacja	Analiza retrospektywna. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Scharbatke 2016</i> [584]	Niewłaściwa populacja	Badanie kohortowe. DAS 28 wyniósł 5,2 W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Schiff 2014</i> [585]	Niewłaściwa populacja	Badanie AMPLE (ADA vs abatacept). W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Mediana DAS 28 5,5.
<i>Schiff 2016</i> [586]	Niewłaściwa populacja	Badanie AMPLE (ADA vs abatacept). W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Mediana DAS 28 5,5.
<i>Scott 2015</i> [587]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z DAS 28>5.1.
<i>Semmler 2007</i> [588]	Niewłaściwa metodyka	Chorzy w badaniu stosowali ADA. Tylko u 2/20 chorych odpowiednie DAS 28
<i>Seriolo 2006</i> [589]	Niewłaściwa metodyka	Tylko 4 chorych stosowało ADA
<i>Seror 2009</i> [590]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Sfriso 2016</i> [591]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Średni DAS 28 5,3 W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Simard 2012</i> [592]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. Mediana DAS 28 5.3. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Smith 2008</i> [593]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Smolen 2013</i> [596]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania PREMIER: chorzy, u których nie zastosowano uprzednio MTX.
<i>Smolen 2014</i> [595]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania OPTIMA: chorzy, u których nie zastosowano uprzednio MTX.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Smolen 2016 [594]</i>	Niewłaściwa populacja	Porównanie CERT vs ADA. DAS 28 6,5 Nie W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Sokolove 2010 [598]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z rejestru. Średni DAS 28 3,9. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Sokolove 2016 [597]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie AMPLE (ADA vs abatacept). W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Mediana DAS 28 5,5.
<i>Soto 2011 [599]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza pod kątem genotypu. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Soubrier 2008 [600]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. DAS 28 wynosił 5,2. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Soubrier 2009 [602]</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z DAS 28>5.1.
<i>Soubrier 2011 [601]</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z DAS 28>5.1.
<i>Spinelli 2013 [603]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy stosowali ADA lub ETA. Średni DAS 28 powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Strand 2012 [604]</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania PREMIER: chorzy, u których nie zastosowano uprzednio MTX.
<i>Strand 2016 [605]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie ORAL (ADA+MTX vs MTX). W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Strangfeld 2009 [606]</i>	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. DAS 28 5,5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Stuhlmuller 2010 [607]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali ADA. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Suarez-Gestal 2010 [608]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali leki biologiczne. Das 28 5,6. U ponad 70% duża aktywność RZS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Suchy 2016 [609]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy stosowali ADA lub ETA. Średni DAS 28 powyżej 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Szalay 2014 [610]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy z grupy uprzednio leczonej stosowali różne leki biologiczne. DAS 28 powyżej 7. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Takahashi 2014 [611]</i>	Niewłaściwa populacja	Dla ADA przedstawiono wyniki tylko dla podgrupy z dużą aktywnością choroby
<i>Takamura 2013 [612]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Takeuchi 2012</i> [614]	Niewłaściwa populacja	Analiza retrospektywna. Średni DAS 28 W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Takeuchi 2017</i> [613]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Tanaka 2012a</i> [615]	Niewłaściwa populacja	We wszystkich grupach chorzy stosowali ADA. Od 9 do 43 % chorych miało wcześniej leki biologiczne, średni DAS 28 4.5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Tanaka 2015</i> [616]	Niewłaściwa populacja	Do badania HONOR (badanie bez randomizacji). Średni DAS 28 powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Tanaka 2016a</i> [617]	Niewłaściwa populacja	W publikacji przedstawiono dane dla chorych stosujących ADA. Średni DAS 28 5,8. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Targonska-Stepniak 2013</i> [618]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z DAS 28>5,1
<i>Taylor 2015</i> [619]	Niewłaściwa populacja	porównanie ADA vs PLC. Średni DAS 28 > 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. ADA stosowano w monoterapii w badaniu. Brak danych wskazujących, że z PLC stosowano csDMARDs.
<i>Taylor 2017</i> [620]	Niewłaściwa populacja	Średni DAS 28 powyżej 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Porównanie ADA vs PLC+csDMARDs, ale w chwili rozpoczęcia badania ponad 80% chorych stosowało jedynie MTX.
<i>Tkacz 2014</i> [621]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Tlustochowicz 2015</i> [622]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z DAS 28>5.1
<i>Tran 2009</i> [623]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Turiel 2010</i> [624]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z dużą aktywnością RZS.
<i>Tutuncu 2006</i> [625]	Niewłaściwa populacja	Brak danych ile chorych otrzymywało ADA. Wyniki w zależności od czasu trwania RZS. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Urata 2012</i> [626]	Niewłaściwa populacja	W poszczególnych grupach ADA stosował mały odsetek chorych. Chorzy stosowali różne leki m.in.. biologiczne. Z badania wykluczano chorych stosujących uprzednio csDMARDs

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Van Dartel 2013</i> [627]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. Średni DAS 28 5,0. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Van De Putte 2003</i> [628]	Niewłaściwa populacja	ADA vs PLC bez DMARDs. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Średni DAS 28 około 7.
<i>Van den Bosch 2017b</i> [629]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. DAS 28 powyżej 5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>van der Heijde 2010</i> [630]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania PREMIER: chorzy, u których nie zastosowano uprzednio MTX.
<i>van Eijk 2012</i> [631]	Niewłaściwa populacja	W grupie z agresywnym leczeniem stosowano różne terapie. Do badania włączono chorych niestosujących uprzednio DMARD.
<i>van Schie 2015</i> [632]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>van Vollenhoven 2010</i> [633]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania PREMIER: chorzy, u których nie zastosowano uprzednio MTX.
<i>Van Vollenhoven 2011</i> [635]	Niewłaściwa populacja	Badanie AUGUST II. Z badania wykluczono chorych stosujących inne leczenie niż MTX. Porównanie ADA vs PLC. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Van Vollenhoven 2012</i> [634]	Niewłaściwa populacja	ADA vs PLC. DAS 28 powyżej 6. W ramach leczenia towarzyszącego stosowano steroidy lub leki obniżające stężenie lipidów. (brak porównania z csDMARDs). W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Część chorych miała uprzednio terapię anty-TNF.
<i>Varela 2016</i> [636]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Ventura-Ríos 2012</i> [637]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Vermeer 2012</i> [638]	Niewłaściwa populacja	U chorych nie stosowano uprzednio csDMARDs
<i>Wadström 2015</i> [639]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Wallenstein 2016</i> [640]	Niewłaściwa populacja	ADA vs PLC, ale jedynie 30% chorych stosowało towarzysząco csDMARDs (leki antymalaryczne). Średni DAS 28 około 6,5. Część chorych miało uprzednio terapię anty-TNF. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Waterton 2017</i> [641]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania OSKIRA-4 (ADA vs PLC). Brak danych wskazujących, że z PLC stosowano csDMARDs. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Weaver 2006</i> [642]	Niewłaściwa populacja	Z analizy wykluczono dane dla ADA

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Weinblatt 2003 [643]	Niewłaściwa populacja	ARMADA: porównanie ADA vs sam MTX, - DAS 28 5.8 (od 3-8.1), W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
Weinblatt 2006 [644]	Niewłaściwa populacja	ARMADA: porównanie ADA vs sam MTX, - DAS 28 5.8 (od 3-8.1), W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
Weinblatt 2013 [646]	Niewłaściwa populacja	Porównanie abatacept vs ADA. DAS 28 5,5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
Weinblatt 2015 [645]	Niewłaściwa populacja	Porównanie ADA+MTX vs MTX. Brak danych wskazujących ze PLC stosowano z innymi DMARDs niż MTX, w publikacji wskazano wręcz że MTX stosowano samodzielnie. Sulfasalazyna czy chlorochina mogła być podana tylko w ramach pojedynczej iniekcji dopiero po 12 tygodniu (b/d ile chorych ją otrzymało). Średni DAS 28 około 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
Weisman 2003 [647]	Niewłaściwa interwencja	Adalimumab podawano dożylnie w dawce 0.25, 0.5, 1, 3, 5 mg/kg.
Wijbrandts 2009a [648]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. DAS 28 wynosił 5,4. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
Wijbrandts 2009b [649]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. DAS 28 wynosił 5,6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
Wu 2015 [650]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
Yamanaka 2015 [651]	Niewłaściwa populacja	Dane z rejestru. Umiarkowana aktywność RZS występowała u mniej niż 50% chorych. U ponad 30% chorych stosowano uprzednio leczenie biologiczne.
Yang 2012 [652]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. Średni DAS 28 powyżej 6. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
Yazdani-Biuki 2005 [653]	Niewłaściwa populacja	Chorzy w badaniu stosowali ADA lub ETA. Średni DAS 28 5,7. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
Yazici 2009 [654]	Niewłaściwa populacja	Analiza retrospektywna. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
Yoshida 2011 [655]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Wyniki dla anty-TNF łącznie podano. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
Yuasa 2013 [656]	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. Wyszczególniono grupę z wysoką /umiarkowaną aktywnością vs niska aktywność. Umiarkowana aktywność tylko 23% chorych.
Yue 2010 [657]	Niewłaściwa populacja	ADA podawano w dawce 40 lub 80 mg (brak szczegółowych danych). W drugiej grupie podano MTX. Brak randomizacji. DAS 28 6,4. W badaniu nie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS..
<i>Yun 2015 [658]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Zervou 2013 [659]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza dla leków biologicznych. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Zhang 2013 [661]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie kohortowe. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Zhang 2015 [660]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Zikou 2006 [662]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Średni DAS 28 wynosił 5,8. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.
<i>Zink 2006 [663]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, DAS 28 wynosił >5. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

7.6. Skale o ceny jakości badań

Tabela 80.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 81.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 82.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 83.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 84.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 85.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

Tabela 86.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 87.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Analiza problemu decyzyjnego [11]
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Analiza problemu decyzyjnego [11]
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Analiza problemu decyzyjnego [11]
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań. 	Tak, Rozdział 3.4
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 3.8-3.11
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 7.2

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3.3, 3.4
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 7.4
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 7.4.
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 7.4
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 7.4.
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 7.4.
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 7.4.
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 7.4.
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 7.4.
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 3.8-3.11
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 3.13

Źródło: opracowanie własne

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.....	31
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	35
Tabela 3. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	49
Tabela 4. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.....	55
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	58
Tabela 6. Ocena homogeniczności badań <i>ALTARA</i> i <i>STAR</i>	72
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook.....	80
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	85
Tabela 9. Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28(4)-ESR po 12 tyg. względem wartości początkowych	89
Tabela 10. Średnia wartość wskaźnika DAS 28(4)-ESR w 12 tyg.	91
Tabela 11. Częstość występowania odpowiedzi ACR20.....	94
Tabela 12. Częstość występowania odpowiedzi ACR50.....	97
Tabela 13. Częstość występowania odpowiedzi ACR70.....	99
Tabela 14. Średnia liczba obrzękniętych stawów po 24 tygodniach leczenia	101
Tabela 15. Średnia liczba bolesnych stawów po 24 tygodniach leczenia	103
Tabela 16. Średnia zmiana liczby obrzękniętych stawów względem wartości początkowych	105

Tabela 17. Średnia zmiana liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych	107
Tabela 18. Średni wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego po 24 tygodniach leczenia.....	109
Tabela 19. Średni wskaźnik ogólnego stanu zdrowia w ocenie lekarza po 24 tygodniach leczenia.....	111
Tabela 20. Średnia zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez chorego.....	113
Tabela 21. Średnia zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez lekarza.....	115
Tabela 22. Średnie nasilenie bólu po 24 tygodniach leczenia.....	117
Tabela 23. Średnia zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych	119
Tabela 24. Średnie stężenie CRP po 24 tygodniach leczenia.....	121
Tabela 25. Średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych	123
Tabela 26. Średnia zmiana OB względem wartości początkowych.....	125
Tabela 27. Średni wynik HAQ po 24 tygodniach leczenia.....	127
Tabela 28. Średnia zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych	129
Tabela 29. Średni wynik kwestionariusza FACIT-F	131
Tabela 30. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F względem wartości początkowych	133
Tabela 31. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych	135
Tabela 32. Częstość zastosowania terapii ratującej w związku z utrzymującą się aktywnością choroby.....	137

Tabela 33. Częstość występowania zgonu	140
Tabela 34. Częstość występowania działań niepożądanych	142
Tabela 35. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	144
Tabela 36. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	146
Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	149
Tabela 38. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych	153
Tabela 39. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy)	156
Tabela 40. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego	158
Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego	160
Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego	162
Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	164
Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit	166
Tabela 45. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	168
Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.....	170
Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.....	172
Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	174
Tabela 49. Częstość występowania nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych.....	176
Tabela 50. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.....	178

Tabela 51. Częstość występowania nieprawidłowości w zakresie procedur medycznych i chirurgicznych	180
Tabela 52. Zmiana średnich wartości parametrów hematologicznych względem wartości początkowych	182
Tabela 53. Częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko ds-DNA.....	185
Tabela 54. Częstość występowania odpowiedzi ACR20.....	187
Tabela 55. Częstość występowania odpowiedzi ACR50.....	188
Tabela 56. Częstość występowania odpowiedzi ACR70.....	189
Tabela 57. Częstość występowania niskiej aktywności RZS	190
Tabela 58. Częstość występowania minimalnej aktywności RZS	191
Tabela 59. Częstość występowania klinicznej remisji RZS	191
Tabela 60. Średnia procentowa zmiana wskaźnika DAS 28 względem wartości początkowych	193
Tabela 61. Średnia wartość wskaźnika DAS 28.....	194
Tabela 62. Średnia procentowa zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych	195
Tabela 63. Średni wynik HAQ	196
Tabela 64. Częstość osiągnięcia przez chorych wyniku HAQ <0,5.....	197
Tabela 65. Średnia zmiana zmodyfikowanego całkowitego wskaźnika Sharpa względem wartości początkowych	198
Tabela 66. Średnia zmiana wskaźnika zwiężenia szpar stawowych względem wartości początkowych	198

Tabela 67. Średnia zmiana wskaźnika erozji stawów względem wartości początkowych	199
Tabela 68. Częstość występowania zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych	201
Tabela 69. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	203
Tabela 70. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	205
Tabela 71. Zdarzenia niepożądane występujące u przynajmniej 5% chorych leczonych produktem leczniczym Humira® w badaniach z grupą kontrolną (4 badania kliniczne).....	223
Tabela 72. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem.....	232
Tabela 73. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®	238
Tabela 74. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®	240
Tabela 75 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej	269
Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	290
Tabela 77. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	291
Tabela 78. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap ...	309
Tabela 79. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap ..	322
Tabela 80. Ocena jakości danych wg skali Jadad	346
Tabela 81. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	346

Tabela 82. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	347
Tabela 83. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	347
Tabela 84. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	349
Tabela 85. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	350
Tabela 86. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	350
Tabela 87. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	351

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....33

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....42

10. Bibliografia


1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych wersja 3.0*, Warszawa 2016
2. Aletaha D., Smolen J., *The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis*, Clin Exp Rheumatol 2005, 23 (39): 100-108
3. Anderson J., Caplan L., Yazdany J. i in., *Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice*, Arthritis Care Res 2012, 64 (5): 640-647
4. Atzeni F., Bongiovanni S., Marchesoni A. i in., *Predictors of response to anti-TNF therapy in RA patients with moderate or high DAS28 scores*, Joint Bone Spine 81 (2014) 37–40
5. Azevedo A.F.B., Petribú K.C.L., Lima M.N. i in., *Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy*, Rev Assoc Med Bras 2015, 61 (2): 126-131
6. Bruce B., Fries J.F., *The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications*, Health and Quality of Life Outcomes 2003, 1: 20: 1-6
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (data dostępu: 20.09.2017 r.)
8. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1; 126 (5): 376-80
9. Cutolo M., Kitas G.D., van Riel P.L., *Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint*. Semin Arthritis Rheum. 2014; 43 (4): 479-488
10. Dougados M., Schimidely N., Le Bars M. i in., *Evaluation of different methods used to assess disease activity in rheumatoid arthritis: analyses of abatacept clinical trial data*, Ann Rheum Dis 2009, 68: 484-489

11. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
-

-
12. EMA, *Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis*, 20 March 2015, 1-16
13. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. i in., *American College of Rheumatology Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis*, *Arthritis and Rheumatism* 1995, 38 (6): 727-735
14. Fransen J., Stucki G., Piet L., *Rheumatoid Arthritis Measures*, *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2003, pp S214 –S224
15. Fransen J., van Riel P.L.C.M., *The Disease Activity Score and the EULAR response criteria*, *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23 (39): 93-99
16. Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tłustochowicz W., *Reumatoidalne zapalenie stawów*, *Reumatologia* 2012; 50 (2): 83-90
17. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328: 1490
18. Hawker G.A, Mian S., Kendzerska T i French M., *Measures of Adult Pain*, *Arthritis Care & Research* 2011, 63 (11): 240-252
19. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 15.09.2017 r.)
20. Hyrich K., Deighton Ch., Watson K. i in., *Benefit of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity*, *Rheumatology* 2009;48:1323–1327
21. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
22. Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., *Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis*, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
-

-
23. Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., *Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication adjusted number needed to treat analysis*, UROLOGY 2004, 64: 976–981
 24. Jura-Półtorak A., Olczyk K., *Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów*, Journal of Laboratory Diagnostics 2011, 47 (4): 431-438
 25. Klasyfikacja ICD-10, <http://www.onkologia-online.pl/icd10/index> (data dostępu 21.09.2017 r.)
 26. Kwestionariusz FACIT-F, <http://www.facit.org/facitorg/questionnaires> (data dostępu: 12.09.2017 r.)
 27. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r.*
 28. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 22.09.2017 r.)
 29. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 22.09.2017 r.)
 30. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
 31. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1788-1801
 32. Taylor P.C., Moore A., Vasilescu R., i in., *A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective*. Rheumatol Int. 2016, 36: 685–695
 33. Tylka J, Piotrowicz R., *Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska*. Kardiologia Polska 2009, 67: 1166-1169
-

Publikacje włączone do analizy (II etap):

34. Advisory Committee Briefing Document (ACBD), *Humira*® (adalimumab), 2003, 1-31
 35. 
 36. Burmester G.R., Ferraccioli G., Flipo R.-M., *Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study*. Arthritis Care and Research 2008, 59 (1): 32-41
 37. Burmester G.R., Mariette X., Montecucco C. i in., *Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial*. Ann Rheum Dis. 2007, 66(6):732-9
 38. Burmester G.R., Matucci-Cerinic M., Blasco F. i in., *Long-term effectiveness and safety of adalimumab in patients with moderate versus severe rheumatoid arthritis*, EULAR 2012, 1-2
 39. Burmester G.R., Matucci-Cerinic M., Mariette X. i in., *Safety and effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis over 5 years of therapy in a phase 3b and subsequent postmarketing observational study*. Arthritis Res Ther. 2014, 16(1): 1-14
 40. EMA, *Scientific discussion for the approval of Humira*®, 2004, 1-25
 41. Furst D.E., Schiff M.H.; Fleischmann R.M i in., *Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis)*., Journal of Rheumatology. 30 (12) (pp 2563-2571)
 42. Kennedy W.P., Simon J.A., Offutt C. i in., *Efficacy and safety of pateclizumab (anti-lymphotoxin- α) compared to adalimumab in rheumatoid arthritis: a head-to-head phase 2 randomized controlled study (The ALTARA Study)*. Arthritis Res Ther. 2014 Oct 30;16(5): 467
 43. Keystone E.C.; Furst D., Kavanaugh A.F. i in., *Subgroup Analysis Of Radiographic Progression In Ra Patients With Moderate Disease Treated With Adalimumab (Humira*®), EULAR 2004, 1
-

-
44. Keystone E.C.; Kavanaugh A.F.; Sharp J.T i in., *Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment with Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate Therapy: A Randomized, Placebo-Controlled, 52-Week Trial.* Arthritis and Rheumatism 2004, 50 (5) pp 1400-1411
45. Kleinert S., Tony H.P., Krause A. i in., *Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: data from a German noninterventional observational study.* Rheumatol Int. 2012 Sep;32 (9):2759-67
46. Pincus T., Amara I., Segurado O.G. i in., *Relative efficiencies of physician/assessor global estimates and patient questionnaire measures are similar to or greater than joint counts to distinguish adalimumab from control treatments in rheumatoid arthritis clinical trials.* J Rheumatol. 2008 Feb;35(2):201-5
47. van Vollenhoven R., Cifaldi M., Roy S., i in., *Ability to Regain Normal Function in Moderate Vs. Severe Rheumatoid Arthritis: Analysis From Long-Standing and Early RA Patient Populations,* Arthritis & Rheumatism 2009, Volume 60, October 2009 Abstract Supplement, 1
48. van Vollenhoven R., Cifaldi M., Roy S., i in., *Impact of Rheumatoid Arthritis Disease Duration and Severity on Ability to Regain Normal Physical Function with Treatment,* Rheumatology 2010, Volume 49, Issue suppl_1, i89–i111
49. Yount S., Sorensen M.V, Cella D., i in., *Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis.* Clin Exp Rheumatol. 2007 Nov-Dec;25(6):838-46

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

50. [REDACTED]
51. *Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, <http://www.vigiaccess.org/> (data dostępu 24.08.2017 r.)*
-

-
52. Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Draft agenda of the meeting on 15-18 May 2017*, EMA/CHMP/262210/2017, 2017
 53. Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Minutes for the meeting on 23-26 May 2016*, June 2016, 1-53
 54. Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Minutes for the meeting on 19-22 June 2017*, EMA/CHMP/468829/2017, 2017
 55. *Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 24.08.2017 r.)
 56. EMA, *Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorization*, 25 September 2014, 1-2
 57. European Medicines Agency, *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Humira (adalimumab)*, 2016, 1-4
 58. Food and Drug Administration, *Highlights on prescribing information. Humira (adalimumab) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2002. Revised 04/2017*, 2017, 1-100
 59. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 7-10 October 2013*, EMA/PRAC/708968/2013 Corr., 2013, 1-73
 60. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 10-13 June 2013*, EMA/PRAC/430682/2013, 2013, 1-71
 61. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 8-11 April 2013*, EMA/PRAC/332071/2013 Corr., 2013, 1-79
 62. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 13-16 May 2013*, EMA/PRAC/336080/2013, 2013, 1-84
 63. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 7-10 April 2014*, EMA/315293/2014, 2014, 1-90
 64. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 5-8 October 2015*, EMA/PRAC/725044/2015, 2015, 1-99
 65. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 10-13 May 2016*, EMA/PRAC/457201/2016, 2016, 1-90
 66. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 11-14 April 2016*, EMA/PRAC/319149/2016, 2016, 1-87
 67. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 08-11 February 2016*, EMA/PRAC/251925/2016, 2016, 1-89
-

-
68. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 3-5 September 2012, EMA/PRAC/571481/2012 Final*, 2012, 1-24
69. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 26-29 November 2012, EMA/36832/2013*, 2012, 1-53
70. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 4-7 November 2013, EMA/PRAC/729184/2013*, 2013, 1-57
71. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 9-12 March 2015, EMA/PRAC/176901/2015 Corr*, 2015, 1-6
72. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 6-9 July 2015, EMA/PRAC/450903/2015*, 2015, 1-6
73. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 30 November - 3 December 2016, EMA/PRAC/788914/2015*, 2016, 1-9
74. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 26-29 September 2016, EMA/PRAC/634818/2016*, 2016, 1-7
75. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 5-8 October 2015, EMA/PRAC/725044/2015*, 2015, 1-99
76. The U.S. Food and Drug Administration (FDA), *FDA Drug Safety Communication: Drug labels for the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α) blockers now include warnings about infection with Legionella and Listeria bacteria*, 2011, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm>
77. The U.S. Food and Drug Administration (FDA), *FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Safety Review update on reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine*, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm> (data dostępu 30.08.2017 r.)
78. The U.S. Food and Drug Administration (FDA), *Information for Healthcare Professionals: Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab), and Remicade (infliximab)*, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm> (data dostępu 30.08.2017 r.)
79. The U.S. Food and Drug Administration (FDA), *Information for Healthcare Professionals: Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi)*,
-

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm> (data dostępu 30.08.2017 r.)

80. The U.S. Food and Drug Administration (FDA), *Information on Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi)*, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109340.htm> (data dostępu 30.08.2017 r.)
81. The U.S. Food and Drug Administration (FDA), *Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between April – June 2015*, <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/ucm484292.htm> (data dostępu 30.08.2017 r.)
82. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Doniesienia o chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym u pacjentów leczonych produktem Humira® (adalimumab)*, Warszawa 2008, 1-2

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (I etap)

83. Aaltonen K.J., Virkki L.M., Malmivaara A. i in., *Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis*. PLoS ONE 2012, 1-14
84. Agarwal S.K., *Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals*. Journal of managed care pharmacy: JMCP 2011, 17 (9 Suppl B): 14-18
85. Aletaha D., Alasti F., Smolen J.S., *Chronicity of rheumatoid arthritis affects the responsiveness of physical function, but not of disease activity measures in rheumatoid arthritis clinical trials*. Ann Rheum Dis. 2015, 74(3): 532-7
86. Aletaha D., Funovits J., Keystone E.C. i in. , *Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients*. Arthritis Rheum. 2007; 56(10): 3226-35
87. Aletaha D., Funovits J., Smolen J.S., *Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction*. Annals of the Rheumatic Diseases 2011, 70 (5): 733-739

-
88. Aletaha D., Smolen J.S., *Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints.* Arthritis Rheum. 2011, 63(12): 3702-11
89. Alfonso-Cristancho R., Armstrong N., Arjunji R. i in., *Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis.* Clinical Rheumatology 2017, 36 (1): 25-34
90. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., Ansuategui E. i in., *Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review and metaanalysis of efficacy and safety.* BMC Musculoskeletal Disorders 2008, 1-27
91. Andre V., le Goff B., Leux C. i in., *Information on glucocorticoid therapy in the main studies of biological agents.* Joint Bone Spine 2011, 78 (5): 478-483
92. Ariza-Ariza R., Navarro-Sarabia F., Hernández-Cruz B. i in., *Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review.* Rheumatology (Oxford) 2007, 46(3): 529-32
93. Armuzzi A., Lionetti P., Blandizzi C. i in., *Anti-TNF Agents as Therapeutic Choice in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Focus on Adalimumab.* International Journal of Immunopathology and Pharmacology 2014, 27: 11-32
94. Baji P., Pentek M., Czirjak L. i in., *Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: A mixed treatment comparison.* European Journal of Health Economics 2014, 15 (SUPPL. 1): S53-S64
95. Bang L.M., Keating G.M., *Adalimumab: A review of its use in rheumatoid arthritis.* BioDrugs 2004, 18 (2): 121-139
96. Bendtzen K. *Is there a need for immunopharmacologic guidance of anti-tumor necrosis factor therapies?* Arthritis Rheum. 2011, 63(4): 867-70
97. Bergman G.J.D., Hochberg M.C., Boers M. i in., *Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs.* Seminars in Arthritis and Rheumatism 2010, 39 (6): 425-441
-

-
98. Bertele' V., Assisi A., Di Muzio V. i in., *New antirheumatic drugs: any real added value? A critical overview of regulatory criteria for their marketing approval*. Eur J Clin Pharmacol. 2007, 63(9): 879-89
 99. Bingham III C.O., *Emerging therapeutics for rheumatoid arthritis*. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases, 2008, 66 (3): 210-215
 100. Birnbaum H., Shi L., Pike C. i in., *Workplace impacts of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis: review of the literature*. Expert Opin Pharmacother. 2009, 10(2): 255-69
 101. Bizzi E., Massafra U., Laganà B. i in., *Radiological outcomes in randomized controlled trials on biologic therapies for rheumatoid arthritis: a narrative review*. Clin Rheumatol. 2014, 33(7): 877-84
 102. Blum M.A., Koo D., Doshi J.A., *Measurement and Rates of Persistence With and Adherence to Biologics for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review*. Clinical Therapeutics 2011, 33 (7): 901-913
 103. Braun J., van der Heijde D., *Novel approaches in the treatment of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides*. Expert Opinion on Investigational Drugs 2003, 12 (7): 1097-1109
 104. Buckley F., Finckh A., Huizinga T.W. i in., *Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: A network meta-analysis*. Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy 2015, 21(5): 409-423
 105. Burmester G.R., Mease P., Dijkmans B.A., *Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases*. Ann Rheum Dis. 2009, 68(12): 1863-9
 106. Burmester G.R., Panaccione R., Gordon K.B. i in., *Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease*. Ann Rheum Dis. 2013, 72(4): 517-24
 107. Bykerk V.P., *Adalimumab for early rheumatoid arthritis*. Expert Rev Clin Immunol. 2008, 4(2): 157-63
-

-
108. Callaghan C.A., Boyter A.C., Mullen A.B. i in., *Biological therapy for rheumatoid arthritis: Is personalised medicine possible?*. European Journal of Hospital Pharmacy 2014, 21 (4): 229-237
109. Callhoff J., Weiss A., Zink A. i in., *Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis-a meta-analysis*. Rheumatology (United Kingdom) 2013, 52 (12): 2127-2135
110. Cantini F., Nannini C., Niccoli L., *Bioboosters in the treatment of rheumatic diseases: a comprehensive review of currently available biologics in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis*. Open Access Rheumatol. 2009, 1:163-178
111. Caporali R., Pallavicini F.B., Filippini M. i in., *Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: A reappraisal*. Autoimmunity Reviews 2009, 8 (3): 274-280
112. Carter P.H., Zhao Q., *Clinically validated approaches to the treatment of autoimmune diseases*. Expert Opinion on Investigational Drugs 2010, 19 (2): 195-213
113. Castrejón I., Pincus T., *Patient self-report outcomes to guide a treat-to-target strategy in clinical trials and usual clinical care of rheumatoid arthritis.*, Clin Exp Rheumatol. 2012, 30 (4 Suppl 73): 50-5
114. Cella D., Yount S., Sorensen M. i in., *Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis*. Journal of Rheumatology 2005, 32 (5): 811-819
115. Chatzantoni K., Mouzaki A., *Anti-TNF-alpha antibody therapies in autoimmune diseases*. Current Topics in Medicinal Chemistry 2006, 6 (16): 1707-1714
116. Chatzidionysiou K., van Vollenhoven R.F., *When to initiate and discontinue biologic treatments for rheumatoid arthritis?*, Journal of Internal Medicine 2011, 269 (6): 614-625
117. Chen Y.-F., Jobanputra P., Barton P. i in., *A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness*. Health Technology Assessment 2006, 10 (42): (pp iii-138)
118. Cho S.-K., Sung Y.-K., Choi C.-B. i in., *Impact of comorbidities on TNF inhibitor persistence in rheumatoid arthritis patients: An analysis of Korean National Health Insurance claims data*. Rheumatology International 2012, 32 (12): 3851-3856
-

-
119. Choi M., Hyun M.K., Choi S. i in., *Comparative efficacy of biological agents in methotrexate-refractory rheumatoid arthritis patients: A bayesian mixed treatment comparison*. Korean Journal of Internal Medicine 2017, 32 (3): 536-547
120. Choi S.-I., Brahn E., *Rheumatoid arthritis therapy: Advances from bench to bedside*. Autoimmunity 2010, 43 (7): 478-492
121. Choy E., *Clinical trial outcome of anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatic arthritis*. Cytokine 2004, 28 (4-5): 158-161
122. Choy E.H., Smith C., Dore C.J., Scott D.L., *A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal (Structured abstract)*, Rheumatology 2005, 44(11): 1414-1421
123. Christensen R., Tarp S., Furst D.E. i in., *Efficacy and safety of infliximab or adalimumab, versus abatacept, in patients with rheumatoid arthritis: ATTEST-AMPLE network randomized trial*. International Journal of Clinical Rheumatology 2013, 8 (6): 647-655
124. Costello J.C., Halverson P.B., *A New Era in Rheumatoid Arthritis Treatment*. Wisconsin Medical Journal 2003, 102 (7): 29-33
125. Criscione L.G., St. Clair E.W., *Tumor necrosis factor-alpha antagonists for the treatment of rheumatic diseases*. Current Opinion in Rheumatology 2002, 14 (3): 204-211
126. Cuchacovich M., Bueno D., Carvajal R. i in., *Clinical parameters and biomarkers for anti-TNF treatment prognosis in rheumatoid arthritis patients*. Clin Rheumatol. 2014, 33(12): 1707-14
127. Curtis J.R., Singh J.A., *Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care*. Clinical Therapeutics 2011, 33 (6): 679-707
128. Cush J.J., *Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs*. Rheum Dis Clin North Am. 2004, 30(2): 237-55
129. Cvetkovic R.S., Scott L.J., *Adalimumab: A review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis*. BioDrugs 2006, 20 (5): 293-311
130. De Vries-Bouwstra J.K., Dijkmans B.A.C., Breedveld F.C., *Biologics in early rheumatoid arthritis*. Rheumatic Disease Clinics of North America 2005, 31 (4): 745-762
131. den Broeder A.A., Joosten L.A.B., Saxne T. i in., *Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: Effect on radiological course and prognostic*
-

-
- value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. Annals of the Rheumatic Diseases* 2002, 61 (4): 311-318
132. Desai R.J., Thaler K.J., Mahlknecht P. i in., *Comparative Risk of Harm Associated With the Use of Targeted Immunomodulators: A Systematic Review.*, *Arthritis Care and Research* 2016, 68 (8): 1078-1088
133. Desai S.B., Furst D.E., *Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy.* *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006, 20(4):757-90
134. Devine E.B., Alfonso-Cristancho R., Sullivan S.D., *Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: An indirect comparisons approach.* *Pharmacotherapy* 2011, 31 (1): 39-51
135. Diaz-Lagares C., Belenguer R., Ramos-Casals M., *Systematic review on the use of adalimumab in autoimmune. Efficacy and safety in 54 patients.*, *Reumatologia Clinica* 2010, 6 (3): 121-127
136. Dogra S., Khullar G., *Tumor necrosis factor- α antagonists: Side effects and their management.*, *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013, 79 Suppl 7:35-46
137. Donahue K.E., Gartlehner G., Jonas D.E. i in., *Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis.* *Annals of Internal Medicine* 2008, 148 (2): 124-134
138. Donahue K.E., Jonas D.E., Hansen R.A. i in., *Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update,* 55, 1-1073
139. Edwards L.A., *Adalimumab: A fully human monoclonal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody.* *Formulary* 2003, 38 (5): 272-289
140. Emamikia S., Arkema E.V., Györi N. i in., *Induction maintenance with tumour necrosis factor-inhibitor combination therapy with discontinuation versus methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of efficacy in randomised controlled trials.* *RMD Open* 2016, 2 (2), 1-11
141. Emery P., Kavanaugh A., Bao Y. i in., *Comprehensive disease control (CDC): What does achieving CDC mean for patients with rheumatoid arthritis?.* *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015, 74 (12): 2165-2174
-

-
142. Eng G., Stoltenberg M.B, Szkudlarek M. i in., *Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: a systematic review of cohort studies with focus on dose.* Semin Arthritis Rheum. 2013, 43(2):144-51
 143. Eng G.P., *Optimizing biological treatment in rheumatoid arthritis with the aid of therapeutic drug monitoring.*, Dan Med J. 2016, 63 (11), 1-17
 144. Favalli E.G., Pregnotato F., Biggioggero M. i in., *The comparison of effects of biologic agents on rheumatoid arthritis damage progression is biased by period of enrollment: data from a systematic review and meta-analysis.*, Semin Arthritis Rheum. 2014, 43(6): 730-7
 145. Filipowicz-Sosnowska A., Kwiatkowska B., *Efficacy and safety of TNF inhibitors--results of randomized, controlled clinical trials vs long term observational studies.*, Pol Arch Med Wewn. 2006, 116(4): 980-7
 146. Finckh A., *Comparative effectiveness of rheumatoid arthritis therapies.* Curr Rheumatol Rep. 2010, 12(5): 348-54
 147. Fleischmann R., Yocum D., *Does safety make a difference in selecting the right TNF antagonist?*, Arthritis Res Ther. 2004, 6 Suppl 2: 12-8
 148. Fleischmann R.M., Iqbal I., Stern R.L., *Considerations with the use of biological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis.*, Expert Opinion on Drug Safety 2004, 3(5): 391-403
 149. Fleischmann R.M., Stern R.L., Iqbal I., *Treatment of early rheumatoid arthritis.*, Modern Rheumatology 2005, 15 (3): 153-162
 150. Fogler W.E., *Treating rheumatoid arthritis with DMARDs and biologics: Targeting disease compartments with approved and experimental agents.*, Drug Discovery World 2008, 9 (4): 15-20
 151. Gaffo A., Saag K.G., Curtis J.R. i in., *Treatment of rheumatoid arthritis.* Am J Health Syst Pharm. 2006, 63(24): 2451-65
 152. Gallego-Galisteo M., Villa-Rubio A., Alegre-Del Rey E. i in., *Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis.* Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2012, 37 (3): 301-307
-

-
153. Garcês S., Demengeot J., Benito-Garcia E., *The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis.* Ann Rheum Dis. 2013, 72(12):1947-55
154. Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L. i in., *The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and metaanalysis.* Journal of Rheumatology 2006, 33 (12): 2398-2408
155. Gartlehner G., Thieda P., Morgan L.C. i in., *Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Report Update 2,* Oregon Health & Science University, 2009, 1-637
156. Geiler J., Buch M., Mcdermott M.F., *Anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis.* Current Pharmaceutical Design 2011, 17 (29): 3141-3154
157. Gibbons L.J., Hyrich K.L., *Biologic therapy for rheumatoid arthritis: Clinical efficacy and predictors of response.,* BioDrugs 2009, 23 (2): 111-124
158. Gomez-reino J., *Biologic monotherapy as initial treatment in patients with early rheumatoid arthritis.* Rheumatology (United Kingdom) 2012, 51 (SUPPL.5): v31-v37
159. González-Vacarezza N., Alemán A., González G. i in., *Rituximab and tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis.,* Int J Technol Assess Health Care 2014, 30(3): 282-8
160. Grainger R., Harrison A., *TNF inhibitors for inflammatory arthritis in New Zealand.,* N Z Med J. 2005, 118(1224): U1706
161. Guyot P., Taylor P., Christensen R. i in., *Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis.,* Arthritis Res Ther. 2011, 13(6): R204
162. Guyot P., Taylor P.C., Christensen R. i in., *Indirect treatment comparison of abatacept with methotrexate versus other biologic agents for active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the United kingdom.,* J Rheumatol. 2012, 39(6): 1198-206
163. Haraoui B., *Differentiating the efficacy of tumor necrosis factor inhibitors.,* J Rheumatol Suppl. 2005, 74:3-7
164. Hazlewood G.S., Barnabe C., Tomlinson G. i in., *Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis.,* Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, (8), 1-14
-

-
165. Hetland M.L., *Modern treatment strategies in rheumatoid arthritis.*, Danish medical bulletin 2011, 58 (11) (pp B4320)
166. Hochberg M.C., Berry S., Broglio K. i in., *Mixed treatment comparison of efficacy and tolerability of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis.*, Current Medical Research and Opinion 2013, 29 (10): 1213-1222
167. Hochberg M.C., Lebowitz M.G., Plevy S.E. i in., *The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: Findings of a consensus panel.*, Seminars in Arthritis and Rheumatism 2005, 34 (6): 819-836
168. Hochberg M.C., Tracy J.K., Hawkins-Holt M. i in., *Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2003, 62 (SUPPL. 2): 13-16
169. Horton S.C., Buch M.H., *Advances in the development and application of biological therapies for rheumatoid arthritis: Review of the latest clinical evidence.*, Clinical Investigation 2011, 1 (4): 557-573
170. Horton S.C., Nam J.L., Buch M.H., *Safety of biologics in rheumatoid arthritis.*, International Journal of Clinical Rheumatology 2012, 7 (4): 425-451
171. Hyrich K.L., Silman A.J., *Anti-tumor necrosis factor-alpha agents for rheumatoid arthritis: assessing longterm safety.*, J Rheumatol. 2006, 33(5): 831-3
172. Inui K., Koike T., *Combination therapy with biologic agents in rheumatic diseases: current and future prospects.*, Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease 2016, 8 (5): 192-202
173. Jansen J.P., Buckley F., Dejonckheere F. i in., *Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs - a systematic review and network meta-analysis.*, Health and Quality of Life Outcomes 2014, 12 (1), 1-15
174. Jayasundara K.S., Keystone E.C., Parker J.L., *Risk of failure of a clinical drug trial in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis.*, Journal of Rheumatology 2012, 39 (11): 2066-2070
-

-
175. Jones G., Darian-Smith E., Kwok M. i in., *Effect of biologic therapy on radiological progression in rheumatoid arthritis: What does it add to methotrexate?.*, *Biologics: Targets and Therapy* 2012, 6: 155-161
 176. Jönsson B., Kobelt G., Smolen J., *The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies.*, *Eur J Health Econ.* 2008, 8 Suppl 2: 61-86
 177. Karampetsou M.P., Liossis S.-N.C., Sfikakis P.P., *TNF-alpha antagonists beyond approved indications: Stories of success and prospects for the future.*, *QJM* 2010, 103 (12): 917-928
 178. Kavanaugh A., Keystone E.C., *The safety of biologic agents in early rheumatoid arthritis.*, *Clin Exp Rheumatol.* 2003, 21(5 Suppl 31):203-8
 179. Kempeni J., *Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti-TNFalpha monoclonal antibody D2E7.*, *Ann Rheum Dis.* 1999, 58 Suppl 1: I70-2
 180. Keystone E., Haraoui B., *Adalimumab therapy in rheumatoid arthritis.*, *Rheum Dis Clin North Am.* 2004, 30(2): 349-64
 181. Keystone E.C., Haraoui B.; Bykerk V.P., *Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis.*, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2003, 21 (5 SUPPL. 31): 198-199
 182. Klinkhoff A., *Biological agents for rheumatoid arthritis: targeting both physical function and structural damage.*, *Drugs* 2004, 64(12):1267-83
 183. Koike T., *Treatment of rheumatoid arthritis by molecular-targeted agents: efficacy and limitations.*, *J Orthop Sci.* 2015, 20(6): 951-7
 184. Kolarz B., Targonska-Stepniak B., Darmochwal-Kolarz D. i in., *Autoimmune aspects of treatment with TNF-alpha inhibitors.*, *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej* 2007, 61: 478-484
 185. Koller M.D., Aletaha D., Funovits J. i in., *Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients.*, *Rheumatology* 2009, 48 (12): 1575-1580
 186. Koller M.D., *Targeted therapy in rheumatoid arthritis.*, *Expert Opinion on Drug Discovery* 2008, 3 (3): 329-342
-

-
187. Kristensen L.E., Christensen R., Bliddal H. i in., *The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: A systematic literature review.*, Scandinavian Journal of Rheumatology 2007, 36 (6): 411-417
188. Kurdekar V.D., Jadhav H.R., *Small molecular inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: Progress so far.*, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 2015, 15 (2): 123-144
189. Kuriya B., Arkema E.V., Bykerk V.P. i in., *Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission.*, Ann Rheum Dis. 2010, 69(7):1298-304
190. Lane S., *Tumour necrosis factor-alpha inhibitors help control symptoms in active rheumatoid arthritis.*, Pharmacy in Practice 2007, 17 (8): 275-281
191. Lapadula G., Marchesoni A., Armuzzi A. i in., *Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases.*, Int J Immunopathol Pharmacol. 2014, 27(1 Suppl): 33-48
192. Launois R., Avouac B., Berenbaum F. i in., *Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis.*, J Rheumatol. 2011, 38(5): 835-45
193. Lee Y.H., Woo J.H., Rho Y.H. i in., *Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis.*, Rheumatology International 2008, 28 (6): 553-559
194. Lin J., Ziring D., Desai S. i in., *TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety.*, Clin Immunol. 2008, 126(1):13-30
195. Lis K., Kuzawińska O., Bałkowiec-Iskra E., *Tumor necrosis factor inhibitors - state of knowledge.*, Arch Med Sci. 2014, 10(6): 1175-85
196. Liu J., Mehmet H., *Emerging therapies in the treatment of rheumatoid arthritis.*, Drug Development Research 2011, 72 (8): 805-816
197. Lorenz H.-M., *Biological agents: A novel approach to the therapy of rheumatoid arthritis.*, Expert Opinion on Investigational Drugs 2000, 9 (7): 1479-1490
198. Lorenz H.-M., Kalden J.R., *Perspectives for TNF-alpha-targeting therapies.*, Arthritis research 2002, 4: 17-24
-

-
199. Lv Q., Yin Y., Li X. i in., *The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis.*, PLoS One 2014, 9(2): e89442
200. Ma M.H., Kingsley G.H., Scott D.L., *A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Structured abstract).*, Rheumatology 2010, 49 (1):91-98
201. Machado M.A.A., Maciela A.A., de Lemos L.L.P. i in., *Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.*, Revista Brasileira de Reumatologia 2013, 53 (5): 419-430
202. Malaviya A.P., Ostor A.J.K., *Rheumatoid arthritis and the era of biologic therapy.*, Inflammopharmacology 2012, 20 (2): 59-69
203. Malviya G., Salemi S., Lagana B. i in., *Biological therapies for rheumatoid arthritis: Progress to date.*, BioDrugs 2013, 27 (4): 329-345
204. Mandema J.W., Salinger D.H., Baumgartner S.W. i in., *A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis.*, Clinical Pharmacology and Therapeutics 2011, 90 (6): 828-835
205. Maneiro J.R., Salgado E., Gomez-Reino J.J., *Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis (Structured abstract)*, JAMA Internal Medicine 2013, 173 (15): 1416-1428
206. Marotte H., Miossec P., *Biomarkers for prediction of TNF α blockers response in rheumatoid arthritis.*, Joint Bone Spine 2010, 77(4): 297-305
207. Mease P.J., *Adalimumab in the treatment of arthritis. Therapeutics and Clinical Risk Management.*, 3 (1): 133-148
208. Messori A., Fadda V., Maratea D. i in., *Biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis by the subcutaneous route: interpreting efficacy data to assess statistical equivalence.*, Ther Adv Musculoskelet Dis. 2014, 6(6):207-16
209. Migliore A., Bizzi E., Petrella L. i in., *The Challenge of Treating Early-Stage Rheumatoid Arthritis: The Contribution of Mixed Treatment Comparison to Choosing Appropriate Biologic Agents.*, BioDrugs 2016, 30(2):105-15
-

-
210. Mikuls T.R., O'Dell J.R., *Physician preference: Filling the evidence gap*, *Arthritis care & research* 2010, 62 (1): 1-3
211. Misischia R.J., Moreland L.W., *Rheumatoid arthritis: developing pharmacological therapies.*, *Expert Opin Investig Drugs* 2002, 11(7):927-35
212. Mittendorf T., Dietz B., Sterz R. i in., *Personal and economic burden of late-stage rheumatoid arthritis among patients treated with adalimumab: an evaluation from a patient's perspective.*, *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47(2):188-93
213. Montecucco C., *Remission, a therapeutic goal in inflammatory arthropathies? Clinical data from adalimumab studies.*, *Drugs* 2006, 66 (14): 1783-1795
214. Moots R.J., Naisbett-groet B., *The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: A systematic review.*, *Rheumatology (United Kingdom)* 2012, 51 (12): 2252-2261
215. Moreland L.W., *Drugs That Block Tumour Necrosis Factor: Experience in Patients with Rheumatoid Arthritis.*, *PharmacoEconomics* 2004, 22 (2 SUPPL.): 39-53
216. Murdaca G., Spano F., Puppo F., *Use of leflunomide plus TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis.*, *Expert Opinion on Drug Safety* 2013, 12 (6): 801-804
217. Nam J., Emery P., *Aspects of TNF inhibitor therapy in rheumatoid arthritis.*, *Mod Rheumatol.* 2010, 20(4):325-30
218. Nam J.L., Ramiro S., Gaujoux-Viala C. i in., *Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014, 73 (3): 516-528
219. Navarro-Sarabia F., Ariza-Ariza R., Hernandez-Cruz B. i in., *Adalimumab for treating rheumatoid arthritis.*, *Journal of Rheumatology* 2006, 33 (6): 1075-1081
220. Nixon R., Bansback N., Brennan A., *The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons.*, *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46(7): 1140-7
221. Orme M.E., MacGilchrist K.S., Mitchell S. i in., *Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: Analysis of American college of*
-

-
- Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70.*, *Biologics: Targets and Therapy* 2012, 6: 429-464
222. Ozer H.T., Ozbalkan Z., *Clinical efficacy of TNF-alpha inhibitors: An update.*, *International Journal of Clinical Rheumatology* 2010, 5 (1): 101-115
223. Palladino M.A., Bahjat F.R., Theodorakis E.A. i in., *Anti-TNF-alpha therapies: The next generation.*, *Nature Reviews Drug Discovery* 2003, 2 (9): 736-746
224. Papagoras C., Voulgari P.V., Drosos A.A., *Long-term use of adalimumab in the treatment of rheumatic diseases.*, *Open Access Rheumatol.* 2009, 1:51-68
225. Patel T., Gordon K.B., *Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis.*, *Dermatol Ther.* 2004, 17(5): 427-31
226. Pavelka K., *Adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis.*, *Aging Health* 2006, 2 (4): 533-545
227. Pavelka K., Kavanaugh A.F., Rubbert-Roth A. i in., *Optimizing outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to disease-modifying anti-rheumatic drugs.*, *Rheumatology (Oxford)* 2012, 51 Suppl 5: v12-21
228. Pease C., Pope J.E., Thorne C. i in., *Canadian variation by province in rheumatoid arthritis initiating anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the optimization of adalimumab trial.*, *Journal of Rheumatology* 2010, 37 (12): 2469-2474
229. Pham T., Bachelez H., Berthelot J.M. i in., *TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring.*, *Joint Bone Spine* 2011, 78 Suppl 1: 15-185
230. Pierreisnard A., Issa N., Barnetche T. i in., *Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate.*, *Joint Bone Spine* 2013, 80(4):386-92
231. Pincus T., *Can RAPID3, an index without formal joint counts or laboratory tests, serve to guide rheumatologists in tight control of rheumatoid arthritis in usual clinical care?*, *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2009, 67(3): 254-66
232. Pincus T., Ferraccioli G., Sokka T. i in., *Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review.*, *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41(12): 1346-56
-

-
233. Pincus T., Richardson B., Strand V., Bergman MJ., *Relative efficiencies of the 7 rheumatoid arthritis Core Data Set measures to distinguish active from control treatments in 9 comparisons from clinical trials of 5 agents.*, Clin Exp Rheumatol. 2014 Sep-Oct;32(5 Suppl 85): S-47-54
234. Pincus T., *Electronic eRAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data): opportunities and complexities.*, Clin Exp Rheumatol. 2016, 34(5 Suppl 101): 49-53
235. Rau R., *Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials.*, Ann Rheum Dis. 2002, 61 Suppl 2: ii70-3
236. Rau R., Drugs Today (Barc). 2005 Mar;41(3):155-63., *Have traditional DMARDs had their day? Effectiveness of parenteral gold compared to biologic agents.* Clin Rheumatol. 2005 Jun;24 (3): 189-202
237. Rau R., *Efficacy of methotrexate in comparison to biologics in rheumatoid arthritis.*, Clin Exp Rheumatol. 2010, 28(5 Suppl 61): 58-64
238. Reimold A.M., *The role of adalimumab in rheumatic and autoimmune disorders: Comparison with other biologic agents.*, Open Access Rheumatology: Research and Reviews 2012, 4: 33-47
239. Rendas-Baum R., Kosinski M., Singh A. i in., *Estimated medical expenditure and risk of job loss among rheumatoid arthritis patients undergoing tofacitinib treatment: post hoc analyses of two randomized clinical trials.*, Rheumatology (Oxford) 2017, 1-9
240. Roberts L., McColl G.J., *Tumour necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis.*, Intern Med J. 2004, 34(12):687-93
241. Rubbert-Roth A., *Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis.*, Rheumatology (United Kingdom) 2012, 51 (SUPPL.5):38-47
242. Ruderman E.M., *Current and future pharmaceutical therapy for rheumatoid arthritis.*, Current Pharmaceutical Design. 2005, 11 (5): 671-684
243. Ruffing V., *Pharmacologic management of patients with rheumatoid arthritis.*, Johns Hopkins Advanced Studies in Nursing 2007, 5 (1): 15-22
244. Russell A.S., *Quality-of-life assessment in rheumatoid arthritis.*, Pharmacoeconomics 2008, 26 (10): 831-846
-

-
245. Salliot C., Finckh A., Katchamart W. i in., *Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis (Structured abstract)*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011, 70 (2): 266-271
246. Schaeffer T., Truchetet M.E., Kostine M. i in., *Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice.*, *Rheumatology (Oxford)* 2016, 55(2):210-20
247. Scheinfeld N., *Adalimumab: a review of side effects.*, *Expert Opin Drug Saf.* 2005, 4(4):637-41
248. Schiff M.H., Burmester G.R., Kent J.D. i in., *Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis.*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006, 65 (7): 889-894
249. Schmitz S., Adams R., Walsh C.D. i in., *A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach.*, *Ann Rheum Dis.* 2012, 71(2):225-30
250. Schwartzman S., Fleischmann R., Morgan G.J. Jr., *Do anti-TNF agents have equal efficacy in patients with rheumatoid arthritis?*, *Arthritis Res Ther.* 2004, 6 Suppl 2: 3-11
251. Scott D.L., Ibrahim F., Farewell V. i in., *Randomised controlled trial of Tumour necrosis factor inhibitors Against Combination Intensive Therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: The TACIT trial and associated systematic reviews.*, *Health technology assessment* 2014, 18 (66): 1-164
252. Senolt L., Vencovský J., Pavelka K. i in., *Prospective new biological therapies for rheumatoid arthritis.*, *Autoimmun Rev.* 2009, 9 (2): 102-7
253. Sesin C.A., Bingham III C.O., *Remission in rheumatoid arthritis: Wishful thinking or clinical reality?.*, *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005, 35 (3): 185-186
254. Shanahan J.C., Moreland L.W., Carter R.H., *Upcoming biologic agents for the treatment of rheumatic diseases.*, *Curr Opin Rheumatol.* 2003, 15 (3): 226-36
-

-
255. Silva L.C.R., Ortigosa L.C.M., Benard G., *Anti-TNF-alpha agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: Mechanisms of action and pitfalls.*, Immunotherapy 2010, 2 (6): 817-833
256. Singh J.A., Cameron D.R., *Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of drug therapy for rheumatoid arthritis (RA) in adults--an update.*, Journal of managed care pharmacy: JMCP 2012, 18 (4 Supp C): 1-18
257. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. i in., *A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: A Cochrane overview.*, CMAJ 2009, 181 (11): 787-796
258. Singh J.A., Hossain A., Tanjong Ghogomu E. i in., *Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: A systematic review and network meta-analysis.*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, 1-77
259. Sizova L., *Approaches to the treatment of early rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs.*, British Journal of Clinical Pharmacology 2008, 66 (2): 173-178+329
260. Smolen J.S., Aletaha D., Gruben D. i in., *Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria.*, Arthritis and Rheumatology 2017, 69 (4): 728-734
261. Solomon D.H., *The comparative safety and effectiveness of TNF-alpha antagonists in adult rheumatoid arthritis study by the AHRQ effective health care program.*, Journal of Managed Care Pharmacy 2007, 13 (1 SUPPL.): 7-18
262. Souto A., Maneiro J.R., Gomez-Reino J.J., *Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases.*, Rheumatology (United Kingdom) 2016, 55 (3): 523-534
263. Stevenson M., Archer R., Tosh J. in., *Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation.*, Health Technol Assess. 2016 Apr;20 (35): 1-610
-

-
264. Strand V., Balsa A., Al-Saleh J. i in., *Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review.*, *BioDrugs* 2017, 1-18
265. Strand V., Singh J.A., *Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity.*, *Drugs* 2010, 70(2):121-45
266. Strand V., Singh JA., *Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials.*, *Am J Manag Care* 2008, 14(4):234-54
267. Suarez-Almazor M., Ortiz Z., Lopez-Olivo M. i in., *Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness.*, 2007, 1-66
268. Symmons D.P.M., Silman A.J., *The world of biologics.*, *Lupus* 2006, 15 (3): 122-126
269. Szeremeta A., Olczyk K., *Tumor necrosis factor alpha antagonists in the treatment of the patients with rheumatoid arthritis.*, *Reumatologia* 2012, 50 (5): 438-443
270. Tak P.P., Kalden J.R., *Advances in rheumatology: New targeted therapeutics.*, *Arthritis Research and Therapy* 2011, 13 (SUPPL. 1), 1-14
271. Takeuchi T., Amano K., Kameda H. i in., *Anti-TNF biological agents in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases.*, *Allergology International* 2005, 54 (2): 191-202
272. Takeuchi T., Kameda H., *The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis.*, *Nat Rev Rheumatol.* 2010, 6(11):644-52
273. Tanaka T., Hishitani Y., Ogata A. i in., *Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors.*, *Biologics* 2014, 8:141-53
274. Tanaka Y., Hirata S., *Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis?*, *Clin Ther.* 2013, 35(12):2028-35
275. Tanaka Y., *Intensive treatment and treatment holiday of TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis.*, *Current Opinion in Rheumatology* 2012, 24 (3): 319-326
276. Tanaka Y., *Stopping tumour necrosis factor-targeted biological DMARDs in rheumatoid arthritis.*, *Rheumatology (United Kingdom)* 2016, 55: ii15-ii22
277. Tayar J.H., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E., *Adalimumab: 8 years of experience in rheumatoid arthritis.*, *International Journal of Clinical Rheumatology* 2013, 8 (2): 165-184
-

-
278. Taylor P.C., *Anti-cytokines and cytokines in the treatment of rheumatoid arthritis.*, Current Pharmaceutical Design 2003, 9 (14): 1095-1106
279. Taylor P.C., *Anti-TNFalpha therapy for rheumatoid arthritis: An update.*, Internal Medicine 2003, 42 (1): 15-20
280. Taylor P.C., *Anti-tumor necrosis factor therapies.*, Current Opinion in Rheumatology 2001, 13 (3): 164-169
281. Thalayasingam N., Isaacs J.D., *Anti-TNF therapy.*, Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011, 25(4):549-67
282. Thaler K.J., Gartlehner G., Kien C. i in., , Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM, Hansen RA, McDonagh MS. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2012
283. Thomas S.S., Borazan N., Barroso N. i in., *Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis.*, BioDrugs 2015, 29 (4): 241-258
284. Torrance G.W., Tugwell P., Amorosi S. i in., *Improvement in health utility among patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (a human anti-TNF monoclonal antibody) plus methotrexate.*, Rheumatology 2004, 43 (6): 712-718
285. Toussirot E., Wendling D., *The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an overview.*, Expert Opin Pharmacother. 2004, 5(3):581-94
286. Toussirot E., Wendling D., *The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an update.*, Expert Opin Pharmacother. 2007, 8(13):2089-107
287. Turkstra E., Ng S.-K., Scuffham P.A., *A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis.*, Current Medical Research and Opinion 2011, 27 (10): 1885-1897
288. Tvette I.F., Natvig B., Gåsemyr J. i in., *Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis.*, PLoS One 2015, 10 (9)
289. Valesini G., Iannuccelli C., Marocchi E. i in., *Biological and clinical effects of anti-TNFalpha treatment.*, Autoimmun Rev. 2007, 7(1):35-41
-

-
290. Van De Putte L., Nichol M.B., *Adalimumab for Rheumatoid Arthritis: Considerations for Reimbursement by Third-Party Payors.*, Disease Management and Health Outcomes 2004, 12 (1): 1-8
291. van den Reek J.M., Pijls P.A., Tummers M. i in., *Adalimumab drug survival in patients with psoriasis, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis: Relevant differences using the same treatment*, J Am Acad Dermatol. 2016, 74(1):177-9
292. Van Schouwenburg P.A., Rispens T., Wolbink G.J., *Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis.*, Nature Reviews Rheumatology 2013, 9 (3): 164-172
293. Venkateshan S.P., Sidhu S., Malhotra S. in., *Efficacy of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis.*, Pharmacology 2009, 83 (1): 1-9
294. Visman I.M.; Bartelds G.M.; Ouwkerk W., i in., *Effect of the application of trial inclusion criteria on the efficacy of adalimumab therapy in a rheumatoid arthritis cohort.*Journal of Rheumatology 2011. 38 (9) (pp 1884-1890)
295. Vlachopoulos C., Gravos A., Georgiopoulos G. i in., *The effect of TNF-a antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis.*, Clin Rheumatol. 2017, 1-12
296. Vlieland T.P.M.V., van den Hout W.B., de Buck P.D.M., *Can anti-TNF agents protect against rheumatoid arthritis-associated work disability?*, International Journal of Clinical Rheumatology 2009, 4 (5): 523-531
297. Voulgari P.V., Drosos A.A., *Adalimumab for rheumatoid arthritis.*, Expert Opinion on Biological Therapy 2006, 6 (12): 1349-1360
298. Voulgari P.V., Drosos A.A., *Adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis.*, Expert Opinion on Biological Therapy 2014, 14 (4): 549-561
299. Voulgari P.V., *Emerging drugs for rheumatoid arthritis.*, Expert Opinion on Emerging Drugs 2008, 13 (1): 175-196
300. Voulgari P.V., Kaltsonoudis E., Papagoras C. i in., *Adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis.*, Expert Opinion on Biological Therapy 2012, 12 (12): 1679-1686
301. Walker-Bone K., Farrow S., *Rheumatoid arthritis.*, BMJ Clin Evid. 2007, pii: 1124
302. Weaver A.L., Lautzenheiser R.L., Schiff M.H. i in., *Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid*
-

arthritis: Results from the RADIUS observational registry., Current Medical Research and Opinion 2006, 22 (1): 185-198

303. Wei J.C.-C., Lan J.-L., Chen D.-Y. i in., *Experience of antitumor necrosis factor-alpha therapies in Taiwan.*, APLAR Journal of Rheumatology 2006, 9 (2): 161-164

304. Wiedmann M.W., Mossner J., Baerwald C. i in., *TNF alpha inhibition as treatment modality for certain rheumatologic and gastrointestinal diseases.*, Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets 2009, 9 (3): 295-314

305. Wiens A., Correr C.J., Venson R. i in., *A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis.*, Rheumatol Int. 2010, 30(8):1063-70

306. Wiens A., Venson R., Correr C.J. i in., *Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis.*, Pharmacotherapy 2010, 30(4):339-53

307. Willrich M.A.V., Murray D.L., Snyder M.R., *Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical utility in autoimmune diseases.*, Translational Research 2015, 165 (2): 270-282

308. Wollheim F.A., *TNF inhibition as therapy for rheumatoid arthritis.*, Expert Opinion on Investigational Drugs 2002, 11 (7): 947-953

309. Wong M., Ziring D., Korin Y. i in., *TNFalpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions.*, Clin Immunol. 2008, 126(2):121-36

310. Woodman I., *Rheumatoid arthritis: Optimizing treatment strategies in early RA.*, Nat Rev Rheumatol. 2013, 9(12):695

311. Zerbini C.A.F., Clark P., Mendez-Sanchez L. i in., *Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis.*, Osteoporosis International 2017, 28 (2): 429-446

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (II etap)

312. Aaltonen K., Joensuu J., Pirila L. i in., *Drug survival on tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in Finland.* Scandinavian Journal of Rheumatology, 2016, str. 1-5

313. Aberumand B., Barra L., Cao Y. i in., *Response to tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis for function and pain is affected by rheumatoid factor.* Open Rheumatology Journal 2014, 8 (1): 73-76

-
314. Akdemir G., Verheul M.K., Heimans L. i in., *Predictive factors of radiological progression after 2 years of remission-steered treatment in early arthritis patients: a post hoc analysis of the IMPROVED study*. RMD Open 2016, 2 (1): 1-10
315. Al Emadi S., Sarakbi H., Hammodeh M. , *The use of TNF blockers in the rheumatology outpatient clinic, Doha, Qatar*, Qatar Medical Journal 2009, 18 (1): 22-26
316. Albrecht K., Grob K., Lange U. i in., *Reliability of different Doppler ultrasound quantification methods and devices in the assessment of therapeutic response in arthritis*. Rheumatology (Oxford) 2008, 47 (10): 1521-6
317. Aletaha D., Funovits J., Breedveld F.C. i in., *Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment*. Arthritis Rheum. 2009, 60 (5): 1242-9
318. Alzaidy A.H., Numan I.T., Jassim N.A., *Effects of adalimumab on bones destruction/repairing marker (CTX-I & preptin) in iraqi patients with rheumatoid arthritis*. Pharmacie Globale 2016, 7 (2), 1-3
319. An Y., Liu T., He D. i in., *The usage of biological DMARDs and clinical remission of rheumatoid arthritis in China: a real-world large scale study*. Clinical Rheumatology 2017, 36 (1): 35-43
320. Anecchino C., Fanizza C., Marino V. i in., *Drug outcome survey to evaluate anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis: An Italian observational study (the DOSE study)*. Clinical and Experimental Rheumatology 2015, 33 (6): 779-787
321. Arkema E.V., Neovius M., Joelsson J.K. i in., *Is there a sex bias in prescribing anti-tumour necrosis factor medications to patients with rheumatoid arthritis? A nation-wide cross-sectional study*. Ann Rheum Dis. 2012, 71 (7): 1203-6
322. Asai S., Kojima T., Oguchi T. i in., *Effects of Concomitant Methotrexate on Large Joint Replacement in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan*. Arthritis Care and Research 2015, 67 (10): 1363-1370
323. Atzeni F., Antivalle M., Pallavicini F.B. i in., *Predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients*, Autoimmun Rev. 2009, 8 (5): 431-7
-

-
324. Atzeni F., Bongiovanni S., Marchesoni A. i in. *Predictors of response to anti-TNF therapy in RA patients with moderate or high DAS28 scores*. Joint Bone Spine 2014, 81 (1): 37-40
325. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Dell' Acqua D. i in., *Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study*. Arthritis Res Ther. 2006, 8 (1): 1-8
326. Axelsen M.B., Eshed I, Østergaard M. i in., *Monitoring total-body inflammation and damage in joints and entheses: the first follow-up study of whole-body magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis*. Scand J Rheumatol. 2017, 26: 1-10
327. Banse C., Polena H., Stidder B. i in., *Soluble vascular endothelial (VE) cadherin and autoantibodies to VE-cadherin in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept or adalimumab*. Joint Bone Spine 2016, 1-7
328. Barrera P., Joosten L.A.B., Den Broeder A.A. i in., *Effects of treatment with a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNFalpha in patients with rheumatoid arthritis*. Annals of the Rheumatic Diseases 2001, 60 (7): 660-669
329. Bartelds G.M., Krieckaert C.L.M., Nurmohamed M.T. i in., *Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during longterm follow-up*. JAMA - Journal of the American Medical Association 2011, 305 (14): 1460-1468
330. Bartelds G.M., Wijbrandts C.A., Nurmohamed M.T. i in., *Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: A cohort study*. Annals of the Rheumatic Diseases 2010, 69 (5): 817-821
331. Bartelds G.M., Wijbrandts C.A., Nurmohamed M.T. i in., *Clinical response to adalimumab: Relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis*. Annals of the Rheumatic Diseases 2007, 66 (7): 921-926
332. Batteux B., Devauchelle A., Boyard P.L. i in., *Comparison of continuation rates with three TNFα antagonists (adalimumab, infliximab, etanercept) in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: Retrospective 10-year study*. Joint Bone Spine 2016, 83 (5): 607-9
-

-
333. Bazzani C., Filippini M., Caporali R. i in., *Anti-TNF α therapy in a cohort of rheumatoid arthritis patients: clinical outcomes*. Autoimmun Rev. 2009, 8 (3): 260-5.
334. Bazzichi L., Rossi P., Giacomelli C. i in., *A proposal of simple calculation (ERI calculator) to predict the early response to TNF- α blockers therapy in rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int. 2012, 32 (2): 349-56
335. Behrens F., Tony H.-P., Alten R. i in., *Development and validation of a new disease activity score in 28 joints-based treatment response criterion for rheumatoid arthritis*. Arthritis Care and Research 2013, 65 (10): 1608-1616
336. Bender N.K., Heilig C.E., Dröll B. i in., *Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients*. Rheumatol Int. 2007, 27(3): 269-74
337. Bennett A.N., Peterson P., Zain A. i in., *Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure*. Rheumatology 2005, 44 (8): 1026-1031
338. Benucci M., Li Gobbi F., Meacci F. i in., *Antidrug antibodies against TNF-blocking agents: correlations between disease activity, hypersensitivity reactions, and different classes of immunoglobulins*. Biologics 2015, 17; 9: 7-12
339. Benucci M., Saviola G., Baiardi P. i in. *Anti-nucleosome antibodies as prediction factor of development of autoantibodies during therapy with three different TNF α blocking agents in rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol. 2008, 27 (1): 91-5
340. Benucci M., Saviola G., Baiardi P. i in., *Efficacy and safety of leflunomide or methotrexate plus subcutaneous tumour necrosis factor- α blocking agents in rheumatoid arthritis*. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011, 24 (1): 269-74
341. Benucci M., Saviola G., Meacci F. i in., *No Correlations Between the Development of Specific IgA and IgM Antibodies Against Anti-TNF Blocking Agents, Disease Activity and Adverse Side Reactions in Patients with Rheumatoid Arthritis*. Open Rheumatol J. 2013, 30; 7: 75-80
342. Bergström U., Grundtman C., Lundberg I.E. i in., *Effects of adalimumab treatment on endothelial cell activation markers in the skeletal muscle of patients with rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol. 2014, 32 (6): 883-90
-

-
343. Berthelot J.-M., Benoist-Gerard S., le Goff B. i in, *Outcome and safety of TNFalpha antagonist therapy in 475 consecutive outpatients (with rheumatoid arthritis or spondyloarthropathies) treated by a single physician according to their eligibility for clinical trials*. Joint Bone Spine 2010, 77 (6): 564-569
344. Biggioggero M., Favalli E.G., *Ten-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides*. Drug Dev Res. 2014, 75 Suppl 1: 38-41
345. Bloem K., van Leeuwen A., Verbeek G. i in., *Systematic comparison of drug-tolerant assays for anti-drug antibodies in a cohort of adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients*. Journal of Immunological Methods 2015, 418: 29-38
346. Blume S.W., Fox K.M., Joseph G. i in., *Tumor necrosis factor-blocker dose escalation in rheumatoid arthritis patients in a pharmacy benefit management setting*. Adv Ther. 2013, 30 (5): 517-27
347. Bobbio-Pallavicini F., Caporali R., Alpini C. i in., *High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis*. Annals of the Rheumatic Diseases 2007, 66 (3): 302-307
348. Bombardieri S., Ruiz A.A., Fardellone P. i in., *Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice*. Rheumatology 2007, 46 (7): 1191-1199
349. Bonafede M., Fox K.M., Watson C. i in.,. *Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings*, Adv Ther. 2012, 29 (8): 664-74
350. Bonafede M.M., Gandra S.R., Fox K.M. i in., *Tumor necrosis factor blocker dose escalation among biologic naïve rheumatoid arthritis patients in commercial managed-care plans in the 2 years following therapy initiation*. J Med Econ. 2012, 15 (4): 635-43
351. Bos W.H., Bartelds G.M., Wolbink G.J. i in., *Differential response of the rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies during adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis.*, J Rheumatol. 2008, 35 (10): 1972-7
352. Bouman C., van Herwaarden N., van den Hoogen F. i in., *Prediction of successful dose reduction or discontinuation of adalimumab, etanercept, or infliximab in rheumatoid arthritis patients using serum drug levels and antidrug antibody measurement*. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017, 13 (6): 597-604
-

-
353. Bouman C.A.M., van der Maas A., van Herwaarden N. i in., *A multi-biomarker score measuring disease activity in rheumatoid arthritis patients tapering adalimumab or etanercept: Predictive value for clinical and radiographic outcomes*. Rheumatology (United Kingdom) 2017, 56 (6): 973-980
354. Bounthavong M., Madkour N., Kazerooni R., *Retrospective cohort study of anti-tumor necrosis factor agent use in a veteran population*. PeerJ. 2014, 22; 2: e385
355. Bowen C.J., Edwards C.J., Hooper L. i in., *Improvement in symptoms and signs in the forefoot of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy*. J Foot Ankle Res. 2010, 3:10
356. Braun-Moscovici Y., Markovits D., Rozin A. i in., *Anti-tumor necrosis factor therapy: 6 year experience of a single center in northern Israel and possible impact of health policy on results.*, Israel Medical Association Journal 2008, 10 (4): 277-281
357. Brocq O., Roux C.H., Albert C. i in., *TNFalpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease*. Joint Bone Spine 2007, 74 (2): 148-154
358. Brodszky V., Bíró A., Szekanecz Z. i in., *Determinants of biological drug survival in rheumatoid arthritis: evidence from a Hungarian rheumatology center over 8 years of retrospective data*. Clinicoecon Outcomes Res. 2017, 9:139-147
359. Brown R.A., Spina D., Butt S. i in., *Long-term effects of anti-tumour necrosis factor therapy on weight in patients with rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol. 2012, 31(3):455-61
360. Buchbinder R., March L., Lassere M. i in., *Effect of treatment with biological agents for arthritis in Australia: The Australian Rheumatology Association Database*. Internal Medicine Journal 2007, 37 (9): 591-600
361. Burmester G.-R., Kivitz A.J., Kupper H. i in., *Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: The randomised CONCERTO trial*. Annals of the Rheumatic Diseases 2015, 74 (6): 1037-1044
362. Burmester G.R., Lin Y., Patel R. i in., *Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial*. Ann Rheum Dis. 2017, 76 (5): 840-847
-

-
363. Cacciapaglia F., Anelli M.G., Rinaldi A. i in., *Lipid profile of rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor-alpha drugs changes according to disease activity and predicts clinical response*. Drug Dev Res. 2014, 75 Suppl 1: S77-80: 1-4
364. Calip G.S., Adimadhyam S., Xing S. i in., *Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions*. Semin Arthritis Rheum. 2017, 1-28
365. Canhao H., Rodrigues A.M., Mourao A.F. i in., *Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis*. Rheumatology (United Kingdom) 2012, 51 (11): 2020-2026
366. Cannon G.W., DuVall S.L., Haroldsen C.L. i in., *Persistence and dose escalation of tumor necrosis factor inhibitors in US veterans with rheumatoid arthritis*. Journal of Rheumatology 2014, 41 (10): 1935-1943
367. Capria A., De Nardo D., Baffetti F.R. i in., *Long-term anti-TNF-alpha treatments reverse the endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: the biological coherence between synovial and endothelial inflammation*. Int J Immunopathol Pharmacol. 2010, 23 (1): 255-62
368. Carmona L., Gomez-Reino J.J., *Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER*. Arthritis research & therapy 2006, 8 (3): R72
369. Carubbi F., Zugaro L., Cipriani P. i in., *Safety and efficacy of intra-articular anti-tumor necrosis factor alpha agents compared to corticosteroids in a treat-to-target strategy in patients with inflammatory arthritis and monoarthritis flare*. International journal of immunopathology and pharmacology 2015, 29 (2): 252-66
370. Ceccarelli F., Massafra U., Perricone C. i in., *Anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity: A prospective observational multicentre study (MODERATE)*, Clinical and Experimental Rheumatology 2017, 35 (1): 24-32
371. Chen D.-Y., Chou S.-J., Hsieh T.-Y. i in., *Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis*. Journal of the Formosan Medical Association 2009, 108 (4): 310-319
-

-
372. Chen H.-H., Chen D.-Y., Chen Y.-M., i in., *Is drug discontinuation risk of adalimumab compared with etanercept affected by concomitant methotrexate dose in patients with rheumatoid arthritis?*, Patient Preference and Adherence 2016, 10: 123-134
373. Chen J.S., Makovey J., Lassere M. i in., *Comparative effectiveness of anti-tumor necrosis factor drugs on health-related quality of life among patients with inflammatory arthritis*. Arthritis Care and Research 2014, 66 (3): 464-472
374. Cho S.-K., Sung Y.-K., Choi C.-B. i in., *Impact of comorbidities on TNF inhibitor persistence in rheumatoid arthritis patients: An analysis of Korean National Health Insurance claims data*. Rheumatology International 2012, 32 (12): 3851-3856
375. Choi I.Y., Gerlag D.M., Herenius M.J. i in., *MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis*. Annals of the Rheumatic Diseases 2013, 1-9
376. Choi I.Y., Gerlag D.M., Holzinger D. i in., *From synovial tissue to peripheral blood: Myeloid related protein 8/14 is a sensitive biomarker for effective treatment in early drug development in patients with rheumatoid arthritis*. PLoS ONE 2014, 9 (8), 1-5
377. Chu L.-H., Kawatkar A.A., Gabriel S.E., *Medication Adherence and Attrition to Biologic Treatment in Rheumatoid Arthritis Patients*. Clinical Therapeutics 2015, 1-11
378. Cludts I., Spinelli F.R., Morello F. i in., *Anti-therapeutic antibodies and their clinical impact in patients treated with the TNF antagonist adalimumab*. Cytokine 2017, 96: 16-23
379. Cohen S., Genovese M.C., Choy E. i in., *Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study*. Ann Rheum Dis. 2017, 1-10
380. Cuchacovich M., Catalan D., Wainstein E. i in., *Basal anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels and a decrease in anti-CCP titres are associated with clinical response to adalimumab in rheumatoid arthritis*, Clin Exp Rheumatol. 2008, 26 (6): 1067-73
381. David G., Tandon N., Waters H.C. i in., *Rheumatoid arthritis and joint replacement: Impact of biologics*, American Journal of Pharmacy Benefits 2014, 6 (6): 256-264
382. de la Torre I., Valor L., Nieto J.C. i in., *Minimum effective dosages of anti-TNF in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study*. Reumatol Clin. 2014, 10 (2):101-4
-

-
383. De Stefano R., Frati E., Nargi F. i in., *Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: Leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha*. *Clinical Rheumatology* 2010, 29 (5): 517-524
384. Degli Esposti L., Favalli E.G., Sangiorgi D. i in., *Persistence, switch rates, drug consumption and costs of biological treatment of rheumatoid arthritis: An observational study in Italy*. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2017, 9: 9-17
385. den Broeder A., van de Putte L., Rau R. i in., *A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol.* 2002, 29 (11): 2288-98
386. den Broeder A.A., Creemers M.C.W., van Gestel A.M. i in., *Dose titration using the disease activity score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-alpha*. *Rheumatology* 2002, 41 (6): 638-642
387. Dewedar A.M., Shalaby M.A., Al-Homaid S. i in., *Lack of adverse effect of anti-tumor necrosis factor-alpha biologics in treatment of rheumatoid arthritis: 5 years follow-up*. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2012, 15 (3): 330-335
388. Dohn U.M., Ejbjerg B., Boonen A. i in., *No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: Results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study*. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011, 70 (2): 252-258
389. Dos Santos J.B.R., Almeida A.M., Acurcio F.D.A. i in., *Comparative effectiveness of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in the Brazilian Public Health System*. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2016, 5 (6): 539-549
390. D'Souza A., Meissner B.L., Tang B. i in., *Effectiveness of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of rheumatoid arthritis: observational study*. *Am Health Drug Benefits* 2010, 3 (4): 266-73
391. Duftner C., Dejaco C., Larcher H. i in., *Biologics in rheumatology: Austrian experiences from a rheumatic outpatient clinic*, *Rheumatol Int.* 2008, 29 (1): 69-73
392. Edupuganti S.R., Eder V., Ternant D. i in., *F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography can detect early response to adalimumab, a tumor necrosis factor-alpha antagonist, in rheumatoid arthritis: A prospective pilot study*. *Joint Bone Spine* 2015, 82 (5): 381-383
-

-
393. Einarsson J.T., Geborek P., Saxne T. i in., *Sustained remission in tumor necrosis factor inhibitor-treated patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study.* Journal of Rheumatology 2015, 42 (5): 741-748
394. Ellegaard K., Christensen R., Torp-Pedersen S. i in., *Ultrasound Doppler measurements predict success of treatment with anti-TNF- α drug in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study.* Rheumatology (Oxford) 2011, 50 (3): 506-12
395. Emery P., Genovese M.C., van Vollenhoven R. i in., *Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis.* J Rheumatol. 2009, 36 (7): 1429-41
396. Emery P., Smolen J.S., Ganguli A. i in., *Effect of adalimumab on the work-related outcomes scores in patients with early rheumatoid arthritis receiving methotrexate.* Rheumatology (Oxford) 2016, 55 (8): 1458-65
397. Eng G.P., Bouchelouche P., Bartels E.M. i in., *Anti-drug antibodies, drug levels, interleukin-6 and soluble TNF receptors in rheumatoid arthritis patients during the first 6 months of treatment with adalimumab or infliximab: A descriptive cohort study.* PLoS ONE 2016, 11 (9), 1-12
398. Escudero-Vilaplana V., Ramírez-Herraiz E., Trovato-López N. i in., *Influence on effectiveness of early treatment with anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis.* J Pharm Pharm Sci. 2012, 15 (3): 355-60
399. Fafá B.P., Louzada-Junior P., Tifton D.C. i in., *Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL,* Clin Rheumatol. 2015, 34 (5): 921-7
400. Favalli E.G., Pontikaki I., Becciolini A. i in., *Real-life 10-year retention rate of first-line anti-TNF drugs for inflammatory arthritides in adult- and juvenile-onset populations: similarities and differences.* Clinical Rheumatology 2017, 1-9
401. Favalli E.G., Pregnotato F., Biggioggero M. i in., *Twelve-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Real-Life Data from a Local Registry.* Arthritis Care and Research 2016, 68 (4): 432-439
402. Fernández-Nebro A., Irigoyen M.V., Ureña I. i in., *Effectiveness, predictive response factors, and safety of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapies in anti-TNF-naive rheumatoid arthritis.* J Rheumatol. 2007, 34 (12): 2334-42
-

-
403. Feuchtenberger M., Kleinert S., Scharbatke E.C. i in., *The impact of prior biologic therapy on adalimumab response in patients with rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol. 2015, 33 (3): 321-9
404. Filippini M., Bazzani C., Atzeni F. i in., *Effects of anti-TNF alpha drugs on disability in patients with rheumatoid arthritis: Long-term real-life data from the Lorhen registry.*, BioMed Research International 2014, 1-9
405. Filippucci E., Iagnocco A., Salaffi F. i in., *Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab.*, Ann Rheum Dis. 2006, 65 (11): 1433-7
406. Finckh A., Simard J.F., Gabay C. i in., *Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis.*, Ann Rheum Dis. 2006, 65 (6): 746-52
407. Fisher A., Bassett K., Wright J.M. i in., *Comparative persistence of the TNF antagonists in rheumatoid arthritis--a population-based cohort study.*, PLoS One 2014, 9 (8), 1-8
408. Fisher M.D., Watson C., Fox K.M. i in., *Dosing patterns of three tumor necrosis factor blockers among patients with rheumatoid arthritis in a large United States managed care population.*, Current Medical Research and Opinion 2013, 29 (5): 561-568
409. Fleischmann R., Connolly S.E., Maldonado M.A. i in., *Brief Report: Estimating Disease Activity Using Multi-Biomarker Disease Activity Scores in Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Abatacept or Adalimumab.*, Arthritis Rheumatol. 2016, 68 (9): 2083-9
410. Fleischmann R., Cutolo M., Genovese M.C. i in., *Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs.*, Arthritis Rheum. 2012, 64 (3): 617-29
411. Fleischmann R., Mysler E., Hall S. i in., *Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial.*, Lancet. 2017,5. 1-12
412. Fleischmann R., Weinblatt M.E., Schiff M. i in., *Patient-Reported Outcomes From a Two-Year Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept and Adalimumab for Rheumatoid Arthritis.*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2016, 68 (7): 907-13
-

-
413. Flendrie M., Creemers M.C, Welsing P.M. i in., *Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis.*, Ann Rheum Dis. 2003, 62 Suppl 2: 30-3
414. Flouri I., Markatseli T.E., Voulgari P.V. i in., *Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival.*, Semin Arthritis Rheum. 2014, 43 (4): 447-57
415. Frazier-Mironer A., Dougados M., Mariette X. i in., *Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first and second-line biotherapy in patients with rheumatoid arthritis in daily practice.*, Joint Bone Spine 2014, 81 (4): 352-9
416. Fukae J., Isobe M., Kitano A. i in., *Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint.*, Rheumatology (Oxford) 2013, 52 (3): 523-8
417. Furst D.E., Kavanaugh A., Florentinus S. i in., *Final 10-year effectiveness and safety results from study DE020: Adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to standard therapy.*, Rheumatology (United Kingdom) 2015, 54 (12): 2188-2197
418. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R. i in., *Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial.* Lancet. 2013, 381 (9877): 1541-50
419. Gabay C., McInnes I.B., Kavanaugh A. i in., *Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis.*, Annals of the rheumatic diseases 2016, 75 (10): 1806-1812
420. González-Alvaro I., Ortiz A.M., Tomero E.G. i in., *Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists.* Ann Rheum Dis. 2007, 66 (12): 1675-8
421. Greenberg J.D., Kishimoto M., Strand V. i in., *Consortium of Rheumatology Researchers of North America Investigators. Tumor necrosis factor antagonist responsiveness in a United States rheumatoid arthritis cohort.* Am J Med. 2008, 121 (6): 532-8
-

-
422. Greenberg J.D., Reed G., Decktor D. i in., *A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: Results from the US CORRONA registry.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2012, 71 (7): 1134-1142
423. Greisen S.R., Moller H.J., Stengaard-Pedersen K. i in., *Macrophage activity assessed by soluble CD163 in early rheumatoid arthritis: Association with disease activity but different response patterns to synthetic and biologic DMARDs.*, Clinical and Experimental Rheumatology 2015, 33 (4): 498-502
424. Greisen S.R., Schelde K.K., Rasmussen T.K. i in., *CXCL13 predicts disease activity in early rheumatoid arthritis and could be an indicator of the therapeutic 'window of opportunity'.*, Arthritis Res Ther. 2014, 16 (5): 434
425. Gremese E., Carletto A., Padovan M. i in., *Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine.*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2013, 65 (1): 94-100
426. Gülfe A., Kristensen L.E., Geborek P., *Six and 12 weeks treatment response predicts continuation of tumor necrosis factor blockade in rheumatoid arthritis: an observational cohort study from southern Sweden.*, J Rheumatol. 2009, 36 (3): 517-21
427. Halpern M.T., Cifaldi M.A., Kvien T.K., *Impact of adalimumab on work participation in rheumatoid arthritis: Comparison of an open-label extension study and a registry-based control group.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2009, 68 (6): 930-937
428. Hammer H.B., Kvien T.K., *Comparisons of 7- to 78-joint ultrasonography scores: all different joint combinations show equal response to adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis.*, Arthritis Res Ther. 2011, 13 (3): R78
429. Hammer H.B., Sveinsson M., Kongtorp A.K. i in., *A 78-joints ultrasonographic assessment is associated with clinical assessments and is highly responsive to improvement in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis starting adalimumab treatment.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2010, 69 (7): 1349-1351
430. Han B.K., Kuzin I., Gaughan J.P. i in., *Baseline CXCL10 and CXCL13 levels are predictive biomarkers for tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a pilot, prospective study.*, Arthritis Res Ther. 2016, 18: 93
-

-
431. Haraoui B., Cividino A., Stewart J. i in., *Safety and effectiveness of adalimumab in a clinical setting that reflects Canadian standard of care for the treatment of rheumatoid arthritis (RA): results from the CanACT study.*, BMC Musculoskelet Disord. 2011, 12: 261
432. Harigai M., Tsuchiya T., Kawana K. i in., *Long-term safety and effectiveness of adalimumab for the treatment of Japanese patients with rheumatoid arthritis: 3-year results from a postmarketing surveillance of 552 patients.*, Mod Rheumatol. 2017, 1-9
433. Hattori Y., Kojima T., Kaneko A. i in., *High rate of improvement in serum matrix metalloproteinase-3 levels at 4 weeks predicts remission at 52 weeks in RA patients treated with adalimumab.*, Mod Rheumatol. 2017, 1-7
434. Hattori Y., Kojima T., Kaneko A. i in., *Longterm Retention Rate and Risk Factors for Adalimumab Discontinuation Due To Efficacy and Safety in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Cohort Study.*, J Rheumatol. 2016, 43 (8): 1475-9
435. Heftdal L.D., Stengaard-Pedersen K., Ørnbjerg L.M. i in., *Soluble CD206 plasma levels in rheumatoid arthritis reflect decrease in disease activity.*, Scand J Clin Lab Invest. 2017, 1-5
436. Heiberg M.S., Koldingsnes W., Mikkelsen K. i in., *The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study.*, Arthritis Rheum. 2008, 59 (2): 234-40
437. Heiberg M.S., Rodevand E., Mikkelsen K. i in., *Adalimumab and methotrexate is more effective than adalimumab alone in patients with established rheumatoid arthritis: Results from a 6-month longitudinal, observational, multicentre study.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2006, 65 (10): 1379-1383
438. Heimans L., Akdemir G., Boer K.V. i in., *Two-year results of disease activity score (DAS)-remission-steered treatment strategies aiming at drug-free remission in early arthritis patients (the IMPROVED-study).*, Arthritis Res Ther. 2016, 18:23
439. Heimans L., Wevers-de Boer K.V., Koudijs K.K. i in., *Health-related quality of life and functional ability in patients with early arthritis during remission steered treatment: results of the IMPROVED study.*, Arthritis Res Ther. 2013, 15 (5): R173
-

-
440. Heimans L., Wevers-de Boer K.V., Visser K. i in., *A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study.*, Ann Rheum Dis. 2014, 73 (7): 1356-61
441. Herenius M.M., Hoving J.L., Sluiter J.K. i in., *Improvement of work ability, quality of life, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab.*, J Occup Environ Med. 2010, 52 (6): 618-21
442. Herenius M.M.J., Oliveira A.S.F., Wijbrandts C.A. i in., *Anti-TNF Therapy Reduces Serum Levels of Chemerin in Rheumatoid Arthritis: A New Mechanism by Which Anti-TNF Might Reduce Inflammation.*, PLoS ONE 2013, 8 (2)
443. Herenius M.M.J., Thurlings R.M., Wijbrandts C.A. i in., *Monocyte migration to the synovium in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2011, 70 (6): 1160-1162
444. Hernandez-Cruz B., Marquez-Saavedra E., Caliz-Caliz R. i in., *Comparative effectiveness of treatment with the first TNF antagonist in monotherapy, the first TNF antagonist plus one conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug, and the first TNF antagonist plus two or more conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis.*, Arthritis research & therapy 2016, 18 (1), 1-13
445. Hetland M.L., Christensen I.J., Tarp U. i in., *Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry.*, Arthritis and Rheumatism 2010, 62 (1): 22-32
446. Hirata S., Li W., Defranoux N. i in., *A multi-biomarker disease activity score tracks clinical response consistently in patients with rheumatoid arthritis treated with different anti-tumor necrosis factor therapies: A retrospective observational study.*, Mod Rheumatol. 2015, 25 (3): 344-9
447. Hirata S., Li W., Kubo S. i in., *Association of the multi-biomarker disease activity score with joint destruction in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment in clinical practice.*, Mod Rheumatol. 2016, 26 (6): 850-856
-

-
448. Hirata S., Marotta A., Gui Y. i in., *Serum 14-3-3 η level is associated with severity and clinical outcomes of rheumatoid arthritis, and its pretreatment level is predictive of DAS28 remission with tocilizumab.*, Arthritis Res Ther. 2015, 17: 280
449. Hoff M., Kvien T.K., Kälvesten J. i in., *Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study.*, Ann Rheum Dis. 2009, 68 (7): 1171-6
450. Hoff M., Kvien T.K., Kälvesten J. i in., *Adalimumab reduces hand bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response: subanalysis of the PREMIER study.*, BMC Musculoskelet Disord. 2011, 12: 54
451. Hørslev-Petersen K., Hetland M.L., Junker P. i in., *Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial.*, Ann Rheum Dis. 2014, 73 (4): 654-61
452. Hørslev-Petersen K., Hetland M.L., Ørnbjerg L.M. i in., *Clinical and radiographic outcome of a treat-to-target strategy using methotrexate and intra-articular glucocorticoids with or without adalimumab induction: a 2-year investigator-initiated, double-blinded, randomised, controlled trial (OPERA).*, Ann Rheum Dis. 2016, 75 (9): 1645-53
453. Hoving J.L., Bartelds G.M., Sluiter J.K. i in., *Perceived work ability, quality of life, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis after a 6month course of TNF inhibitors prospective intervention study and partial economic evaluation.*, Scandinavian Journal of Rheumatology 2009, 38 (4): 246-250
454. Hoxha A., Calligaro A., Tonello M. i in., *The clinical relevance of early anti-adalimumab antibodies detection in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: A prospective multicentre study.*, Joint Bone Spine 2016, 83 (2): 167-71
455. Hussain W., Janoudi N., Noorwali A. i in., *Effect of Adalimumab on Work Ability Assessed in Rheumatoid Arthritis Disease Patients in Saudi Arabia (AWARDS).*, Open Rheumatol J. 2015, 9: 46-50
456. Hyrich K., Symmons D., Watson K. i in., *Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register.*, Ann Rheum Dis. 2006, 65 (7): 895-8
-

-
457. Iagnocco A., Filippucci E., Perella C. i in., *Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis.*, J Rheumatol. 2008, 35 (1): 35-40
458. Iagnocco A., Finucci A., Ceccarelli F. i in., *Power Doppler ultrasound monitoring of response to anti-tumour necrosis factor alpha treatment in patients with rheumatoid arthritis.*, Rheumatology (Oxford) 2015, 54 (10): 1890-6
459. Iannone F., Gremese E., Atzeni F. i in., *Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors.*, J Rheumatol. 2012, 39 (6): 1179-84
460. Iannone F., Sinigaglia L., Favalli E.G. i in., *Drug survival of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis over 10 years in the real-world settings: high rate remission together with normal function ability.*, Clin Rheumatol. 2016, 35 (11): 2649-2656
461. Ikeda K., Nakagomi D., Sanayama Y. i in., *Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by power Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis: difference between patients treated with methotrexate and those treated with biological agents.*, J Rheumatol. 2013, 40 (12): 1967-76
462. Inciarte-Mundo J., Victoria Hernández M., Ruiz-Esquide V. i in., *Serum Calprotectin Versus Acute-Phase Reactants in the Discrimination of Inflammatory Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors.*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2016, 68 (7): 899-906
463. Isozaki T., Nishimi S., Nishimi A. i in., *A disintegrin and metalloproteinase (ADAM)-10 as a predictive factor for tocilizumab effectiveness in rheumatoid arthritis.*, Mod Rheumatol. 2016, 1-5
464. Jamal S., Patra K., Keystone E.C., *Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis.*, Clin Rheumatol. 2009, 28 (4): 413-9
465. Jamnitski A., Levels J.H., van den Oever I.A. i in., *High-density lipoprotein profiling changes in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a cohort study.*, J Rheumatol. 2013, 40 (6): 825-30
-

-
466. Jani M., Chinoy H., Warren R.B. i in., *Clinical utility of random anti-tumor necrosis factor drug-level testing and measurement of antidrug antibodies on the long-term treatment response in rheumatoid arthritis.*, *Arthritis Rheumatol.* 2015, 67 (8): 2011-9
467. Jani M., Isaacs J.D., Morgan A.W. i in., *Detection of anti-drug antibodies using a bridging ELISA compared with radioimmunoassay in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients with random drug levels.*, *Rheumatology (Oxford)* 2016, 55 (11): 2050-2055
468. Jani R.H., Gupta R., Bhatia G. i in., *A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis.*, *International Journal of Rheumatic Diseases* 2016, 19 (11): 1157-1168
469. Jin Y., Desai R.J., Liu J. i in., *Factors associated with initial or subsequent choice of biologic disease-modifying antirheumatic drugs for treatment of rheumatoid arthritis.*, *Arthritis Res Ther.* 2017, 19 (1): 159
470. Jobanputra P., Maggs F., Deeming A. i in., *A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years.*, *BMJ Open.* 2012, 2(6). pii: e001395
471. Jorgensen T.S., Kristensen L.E., Christensen R. i in., *Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of patients registered in the Danish biologics registry.*, *Rheumatology (United Kingdom)* 2015, 54 (12): 2156-2165
472. Jung S.M., Kim H.S., Kim H.R. i in., *Immunogenicity of anti-tumour necrosis factor therapy in Korean patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.*, *Int Immunopharmacol.* 2014, 21 (1): 20-5
473. Kaeley G.S., Evangelisto A.M., Nishio M.J. i in., *Methotrexate dosage reduction upon adalimumab initiation: Clinical and ultrasonographic outcomes from the randomized noninferiority MUSICA trial.*, *Journal of Rheumatology* 2016, 43 (8): 1480-1489
474. Kaeley G.S., Nishio M.J., Goyal J.R. i in., *Changes in Ultrasonographic Vascularity Upon Initiation of Adalimumab Combination Therapy in Rheumatoid Arthritis Patients With an Inadequate Response to Methotrexate.*, *Arthritis and Rheumatology* 2016, 68 (11): 2584-2592
-

-
475. Kaneko A., Hirano Y., Fujibayashi T. i in., *Twenty-four-week clinical results of adalimumab therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analysis for the best use of adalimumab in daily practice.*, Mod Rheumatol. 2013, 23 (3): 466-77
476. Kang J.H., Park D.J., Lee J.W. i in., *Drug survival rates of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.*, J Korean Med Sci. 2014, 29 (9): 1205-11
477. Kaplan R.M., Groessl E.J., Sengupta N. i in., *Comparison of measured utility scores and imputed scores from the SF-36 in patients with rheumatoid arthritis.*, Med Care. 2005, 43 (1): 79-87
478. Kavanaugh A., Fleischmann R.M., Emery P. i in., *Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study.*, Ann Rheum Dis. 2013, 72 (1): 64-71
479. Keystone E.C., Breedveld F.C., Van Der Heijde D. i in., *Longterm effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year efficacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with open-label extension.*, Journal of Rheumatology 2014, 41 (1): 5-14
480. Keystone E.C., Haraoui B., Guerette B. i in., *Clinical, functional, and radiographic implications of time to treatment response in patients with early rheumatoid arthritis: A Posthoc analysis of the PREMIER study.*, Journal of Rheumatology 2014, 41 (2): 235-243
481. Keystone E.C., Kavanaugh A., Weinblatt M.E. i in., *Clinical consequences of delayed addition of adalimumab to methotrexate therapy over 5 years in patients with rheumatoid arthritis.*, Journal of Rheumatology 2011, 38 (5): 855-862
482. Keystone E.C., Van Der Heijde D., Kavanaugh A. i in., *Clinical, functional, and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: Final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis.*, Journal of Rheumatology 2013, 40 (9): 1487-1497
483. Kievit W., Adang E.M., Fransen J. i in., *The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data.*, Ann Rheum Dis. 2008, 67 (9): 1229-34
-

-
484. Kievit W., Fransen J., Oerlemans A.J. i in., *The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice.*, Ann Rheum Dis. 2007, 66 (11): 1473-8
485. Kim H.-Y., Lee S.-K., Song Y.W. i in., *A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate.*, APLAR Journal of Rheumatology 2007, 10 (1): 9-16
486. Kim K.S., Choi H.-M., Ji H.-I. i in., *Serum adipokine levels in rheumatoid arthritis patients and their contributions to the resistance to treatment.*, Molecular Medicine Reports 2014, 9 (1): 255-260
487. Kim S.-K., Choe J.-Y., Park S.-H. i in., *No predictive effect of body mass index on clinical response in patients with rheumatoid arthritis after 24 weeks of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a single-center study.*, Clinical Rheumatology 2016, 35 (5): 1129-1136
488. Kimura N., Suzuki K., Takeuchi T., *Time lag between the initiation of adalimumab after methotrexate correlates with the efficacy of adalimumab in rheumatoid arthritis patients.*, Mod Rheumatol. 2016, 26 (5): 676-80
489. Koga T., Okada A., Kawashiri S. i in., *Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population.*, Clin Exp Rheumatol. 2011, 29 (5): 811-5
490. Koike T., Harigai M., Ishiguro N. i in., *Effect of Methotrexate Plus Adalimumab on the Achievement of Rheumatoid Arthritis Therapeutic Goals: Post Hoc Analysis of Japanese Patients (MELODY Study).*, Rheumatol Ther. 2016, 3 (1): 129-141
491. Koike T., Harigai M., Ishiguro N. i in., *Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of 7740 patients.*, Mod Rheumatol. 2014, 24 (3): 390-8
492. Koike T., Harigai M., Ishiguro N. i in., *Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients.*, Mod Rheumatol. 2012, 22 (4): 498-508
-

-
493. Koiwa M., Goto S., Takahashi K. i in., *Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biological Agents.*, J Nippon Med Sch. 2016, 83 (3): 118-24
494. Kojima T., Takahashi N., Funahashi K. i in., *Improved safety of biologic therapy for rheumatoid arthritis over the 8-year period since implementation in Japan: long-term results from a multicenter observational cohort study.*, Clin Rheumatol. 2016, 35 (4): 863-71
495. Konttinen L., Honkanen V., Uotila T. i in., *Biological treatment in rheumatic diseases: Results from a longitudinal surveillance: Adverse events.*, Rheumatology International 2006, 26 (10): 916-922
496. Kopciuch D., Paczkowska A., Leszczynski P. i in., *Effect of therapy with anti-TNF alpha drugs and dmard on disease activity and health related quality of life among women with rheumatoid arthritis.*, Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research 2016, 73 (2): 547-554
497. Krabbe S., Bolce R., Brahe C.H. i in., *Investigation of a multi-biomarker disease activity score in rheumatoid arthritis by comparison with magnetic resonance imaging, computed tomography, ultrasonography, and radiography parameters of inflammation and damage.*, Scand J Rheumatol. 2016, 1-6
498. Krieckaert C.L., Jamnitski A., Nurmohamed M.T. i in., *Comparison of long-term clinical outcome with etanercept treatment and adalimumab treatment of rheumatoid arthritis with respect to immunogenicity.*, Arthritis Rheum. 2012, 64 (12): 3850-5
499. Krieckaert C.L.M., Nurmohamed M.T., Wolbink G. i in., *Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: A cohort study.*, Rheumatology (United Kingdom) 2013, 52 (3): 547-553
500. Krintel S.B., Dehlendorff C., Hetland M.L. i in., *Prediction of treatment response to adalimumab: A double-blind placebo-controlled study of circulating microRNA in patients with early rheumatoid arthritis.*, Pharmacogenomics Journal 2016, 16 (2): 141-146
501. Krintel S.B., Essioux L., Wool A. i in., *CD6 and syntaxin binding protein 6 variants and response to tumor necrosis factor alpha inhibitors in Danish patients with rheumatoid arthritis.*, PLoS One 2012, 7 (6): e38539
502. Krishnan E., Lingala B., Bruce B. i in., *Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2012, 71 (2): 213-218
-

-
503. Kristensen L.E., Kapetanovic M.C., Gülfe A. i in., *Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register.*, *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47 (4): 495-9
504. Krüger K., Wollenhaupt J, Lorenz H.M. i in., *Reduction in sickness absence in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: data from a German noninterventional study.*, *Rheumatol Int.* 2012, 32 (12): 3977-83
505. Kurz K., Herold M., Winkler C. i in., *Effects of adalimumab therapy on disease activity and interferon- γ -mediated biochemical pathways in patients with rheumatoid arthritis.*, *Autoimmunity* 2011, 44 (3): 235-42
506. Kvien T.K., Heiberg M.S., Lie E.; Kaufmann C. i in., *A Norwegian DMARD register: Prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases.*, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2005, 23 (5 SUPPL. 39): 188-194
507. Laas K., Peltomaa R., Puolakka K. i in., *Early improvement of health-related quality of life during treatment with etanercept and adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice.*, *Clin Exp Rheumatol.* 2009, 27 (2): 315-20
508. L'Ami M.J., Kneepkens E.L., Nurmohamed M.T. i in., *Long-term treatment response in rheumatoid arthritis patients starting adalimumab or etanercept with or without concomitant methotrexate.*, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2017, 35 (3): 431-437
509. Lampropoulos C.E., Orfanos P., Bournia V.-K. i in., *Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: A real world study.*, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2015, 33 (2): 216-224
510. Landewé R., Østergaard M., Keystone E.C. i in., *Analysis of integrated radiographic data from two long-term, open-label extension studies of adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis.*, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015, 67 (2): 180-6
511. Landewé R., Smolen J.S., Florentinus S. i in., *Existing joint erosions increase the risk of joint space narrowing independently of clinical synovitis in patients with early rheumatoid arthritis.*, *Arthritis Res Ther.* 2015, 17:133
512. Lapadula G., Ferraccioli G., Ferri C. i in., *GISEA: an Italian biological agents registry in rheumatology.*, *Reumatismo* 2011, 63 (3): 155-64
-

-
513. Leeb B.F., Böttcher E., Brezinschek H.P. i in., *The use of tumour necrosis factor alpha-blockers in daily routine. An Austrian consensus project.*, Clin Rheumatol. 2010, 29(2):167-74
514. Leon L., Rodriguez-Rodriguez L., Rosales Z. i in., *Long-term drug survival of biological agents in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice.*, Scandinavian Journal of Rheumatology 2016, 45 (6): 456-460
515. Listing J., Strangfeld A., Kekow J. i in., *Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis?*, Arthritis Rheum. 2008, 58 (3): 667-77
516. Mancarella L., Bobbio-Pallavicini F., Ceccarelli F. i in., *Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study.*, J Rheumatol. 2007, 34(8):1670-3
517. Manders S.H.M., Kievit W., Adang E. i in., *Effectiveness of TNF inhibitor treatment with various methotrexate doses in patients with rheumatoid arthritis: Results from clinical practice.*, Annals of the rheumatic diseases 2015, 74 (3): e24
518. Marchesoni A., Zaccara E., Gorla R. i in., *TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice.*, Ann N Y Acad Sci. 2009, 1173: 837-46
519. Markatseli T.E., Alamanos Y., Saougou I. i in., *Survival of TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: A long-term study.*, Clinical and Experimental Rheumatology 2012, 30 (1): 31-38
520. Markenson J.A., Gibofsky A., Palmer W.R. i in., *Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: Observations from the RADIUS registry.*, Journal of Rheumatology 2011, 38 (7): 1273-1281
521. Martínez-Santana V., González-Sarmiento E., Calleja-Hernández M. i in., *Comparison of drug survival rates for tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis.*, Patient Prefer Adherence 2013, 7: 719-27
522. Matsudaira R., Tamura N., Sekiya F. i in., *Anti-Ro/SSA antibodies are an independent factor associated with an insufficient response to tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis.*, Journal of Rheumatology 2011, 38 (11): 2346-2354
-

-
523. Mavragani C.P., La D.T., Stohl W. i in., *Association of the response to tumor necrosis factor antagonists with plasma type I interferon activity and interferon-beta/alpha ratios in rheumatoid arthritis patients: a post hoc analysis of a predominantly Hispanic cohort.*, Arthritis Rheum. 2010, 62 (2): 392-401
524. Migliore A., Bizzi E., Laganà B. i in., *The safety of anti-TNF agents in the elderly.*, Int J Immunopathol Pharmacol. 2009, 22 (2): 415-26
525. Miyasaka N., CHANGE Study Investigators., *Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study.*, Mod Rheumatol. 2008, 18 (3): 252-62
526. Moen K., Kvalvik A.G., Hellem S. i in., *The long-term effect of anti TNF-alpha treatment on temporomandibular joints, oral mucosa, and salivary flow in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study.*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005, 100 (4): 433-40
527. Mogosan C., Stoica V., Mihai C. i in., *Rheumatoid arthritis: travelling biological era a Romanian X-ray population.*, J Med Life 2009, 2 (4): 414-25
528. Mok C.C., Van Der Kleij D., Wolbink G.J., *Drug levels, anti-drug antibodies, and clinical efficacy of the anti-TNFalpha biologics in rheumatic diseases.*, Clinical Rheumatology 2013, 32 (10): 1429-1435
529. Moller Dohn U., Boonen A., Hetland M.L. i in., *Erosive progression is minimal, but erosion healing rare, in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. A 1 year investigator-initiated follow-up study using high-resolution computed tomography as the primary outcome measure.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2009, 68 (10): 1585-1590
530. Moots R.J., Haraoui B., Matucci-Cerinic M. i in., *Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: Evidence from clinical practice.*, Clinical and Experimental Rheumatology 2011, 29 (1): 26-34
531. Moots R.J., Xavier R.M., Mok C.C. i in., *The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study.*, PLoS ONE 2017, 12 (4)
-

-
532. Morgan C., McBeth J., Cordingley L. i in., *The influence of behavioural and psychological factors on medication adherence over time in rheumatoid arthritis patients: A study in the biologics era.*, *Rheumatology (United Kingdom)* 2015, 54 (10): 1780-1791
533. Morozzi G., Fabbroni M., Bellisai F. i in., *Low serum level of COMP, a cartilage turnover marker, predicts rapid and high ACR70 response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis.*, *Clinical Rheumatology* 2007, 26 (8): 1335-1338
534. Nair S.C., Welsing P.M., Choi I.Y. i in., *A Personalized Approach to Biological Therapy Using Prediction of Clinical Response Based on MRP8/14 Serum Complex Levels in Rheumatoid Arthritis Patients*, *PLoS One* 2016, 11 (3): e0152362
535. Nakashima Y., Miyahara H., Kondo M. i in., *Impact of methotrexate dose on efficacy of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Results from registered data analyses.*, *Mod Rheumatol.* 2017, 27(1):15-21
536. Naredo E., Möller I., Cruz A. i in., *Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis.*, *Arthritis Rheum.* 2008, 58 (8): 2248-56
537. Nash P., Vanhoof J., Hall S. i in., *Randomized Crossover Comparison of Injection Site Pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL Formulations of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis*, *Rheumatol Ther.* 2016, 3 (2): 257-270
538. Navarro-Millán I., Herrinton L.J., Chen L. i in., *Comparative Effectiveness of Etanercept and Adalimumab in Patient Reported Outcomes and Injection-Related Tolerability.*, *PLoS One* 2016, 11(3): e0149781
539. Neovius M., Arkema E.V., Olsson H. i in., *Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab.*, *Ann Rheum Dis.* 2015, 74(2):354-60
540. Neovius M., Simard J.F., Sundstrom A. i in., *Generalisability of clinical registers used for drug safety and comparative effectiveness research: Coverage of the Swedish Biologics Register.*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011, 70 (3): 516-519
541. Neubauer S., Cifaldi M., Mittendorf T. i in., *Biologic TNF inhibiting agents for treatment of rheumatoid arthritis: persistence and dosing patterns in Germany.*, *Health Economics Review* 2014, 4 (1): 1-11
-

-
542. Nordal H.H., Brun J.G., Halse A.K. i in., *The neutrophil protein S100A12 is associated with a comprehensive ultrasonographic synovitis score in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab*, BMC Musculoskelet Disord. 2014, 15: 335
543. Oei H.B., Hooker R.S., Ciper D.J. i in., *High rates of stopping or switching biological medications in veterans with rheumatoid arthritis.*, Clinical and Experimental Rheumatology 2009, 27 (6): 926-934
544. Oh K., Ito S., Unno M. i in., *The rate of decrease in the disease activity of rheumatoid arthritis during treatment with adalimumab depends on the dose of methotrexate.*, Internal Medicine 2015, 54 (9): 1035-1041
545. Ohrndorf S., Hensch A., Naumann L. i in., *Contrast-enhanced ultrasonography is more sensitive than grayscale and power Doppler ultrasonography compared to MRI in therapy monitoring of rheumatoid arthritis patients.*, Ultraschall Med. 2011, 32 Suppl 2: E38-44
546. Oladapo A., Barner J.C., Lawson K.A. i in., *Medication effectiveness with the use of tumor necrosis factor inhibitors among Texas Medicaid patients diagnosed with rheumatoid arthritis.*, J Manag Care Spec Pharm. 2014, 20 (7):657-67
547. Ornbjerg L.M., Ostergaard M., Boyesen P. i in., *Impact of tumour necrosis factor inhibitor treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis patients in clinical practice: Results from the nationwide Danish DANBIO registry.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2013, 72 (1): 57-63
548. Ornbjerg L.M., Ostergaard M., Boyesen P. i in., *Which factors influence radiographic progression during treatment with tumor necrosis factor inhibitors in clinical practice? Results from 930 patients with rheumatoid arthritis in the nationwide Danish DANBIO registry.*, Journal of Rheumatology 2014, 41 (12): 2352-2360
549. Ornbjerg L.M., Ostergaard M., Jensen T. i in., *Hand bone loss in early rheumatoid arthritis during a methotrexate-based treat-to-target strategy with or without adalimumab-a substudy of the optimized treatment algorithm in early RA (OPERA) trial.*, Clinical Rheumatology 2017, 36 (4): 781-789
550. Ortea I., Roschitzki B., López-Rodríguez R. i in., *Independent Candidate Serum Protein Biomarkers of Response to Adalimumab and to Infliximab in Rheumatoid Arthritis: An Exploratory Study.*, PLoS One 2016, 11 (4): e0153140
-

-
551. Oslejsková L., Grigorian M., Hulejová H. i in., *Metastasis-inducing S100A4 protein is associated with the disease activity of rheumatoid arthritis*, Rheumatology (Oxford) 2009, 48 (12): 1590-4
552. Østgård R.D., Glerup H., Jurik A.G. i in., *Hepcidin plasma levels are not associated with changes in haemoglobin in early rheumatoid arthritis patients.*, Scand J Rheumatol. 2017,1-5
553. Park D.-J., Choi S.J., Shin K. i in., *Switching profiles in a population-based cohort of rheumatoid arthritis receiving biologic therapy: results from the KOBIO registry.*, Clinical Rheumatology 2017, 36 (5): 1013-1022
554. Pease C., Pope J.E., Truong D. i in., *Comparison of anti-TNF treatment initiation in rheumatoid arthritis databases demonstrates wide country variability in patient parameters at initiation of anti-TNF therapy.*, Semin Arthritis Rheum. 2011, 41 (1): 81-9
555. Popa C., Netea M.G., Radstake T. i in., *Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis*, Annals of the rheumatic diseases 2005, 64 (2): 303-305
556. Popa C., Netea M.G., Radstake T.R. i in., *Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis.*, Ann Rheum Dis. 2005, 64 (8): 1195-8
557. Pope J., Thorne J.C., Haraoui B.P. i in., *Do patients with active RA have differences in disease activity and perceptions if anti-TNF naïve versus anti-TNF experienced? Baseline results of the optimization of adalimumab trial.*, Med Sci Monit. 2012, 18 (8): 17-20
558. Pope J.E., Haraoui B., Rampakakis E. i in., *Treating to a target in established active rheumatoid arthritis patients receiving a tumor necrosis factor inhibitor: Results from a real-world cluster-randomized adalimumab trial.*, Arthritis Care and Research 2013, 65 (9): 1401-1409
559. Pope J.E., Thorne C., Haraoui B.P. i in., *Does C-reactive protein add value in active rheumatoid arthritis? Results from the Optimization of Humira Trial.*, Scandinavian Journal of Rheumatology 2011, 40 (3): 232-233
560. Porter D., van Melckebeke J., Dale J. i in., *Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial.*, Lancet. 2016, 388 (10041): 239-47
-

-
561. Potter C., Cordell H.J., Barton A. i in., *Association between anti-tumour necrosis factor treatment response and genetic variants within the TLR and NFkappaB signalling pathways.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2010, 69 (7): 1315-1320
562. Potter C., Hyrich K.L., Tracey A. i in., *Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis.*, Ann Rheum Dis. 2009, 68 (1): 69-74
563. Pouw M.F., Krieckaert C.L., Nurmohamed M.T. i in., *Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve*, Ann Rheum Dis. 2015, 74 (3): 513-8
564. Punzi L., Matucci Cerinic M., Cantini F. i in., *Treatment patterns of anti-TNF agents in Italy: An observational study.*, Reumatismo. 2011, 63 (1): 18-28
565. Radstake T.R.D.J., Svenson M., Eijsbouts A.M. i in., *Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2009, 68 (11): 1739-1745
566. Raftery G., He J., Pearce R. i in., *Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study.*, Arthritis Res Ther. 2012,14 (6): R263
567. Raterman H.G., Hoving J.L., Nurmohamed M.T. i in., *Work ability: A new outcome measure in rheumatoid arthritis?*, Scandinavian Journal of Rheumatology 2010, 39 (2): 127-131
568. Rau R., Simianer S., van Riel P.L. i in., *Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate.*, Scand J Rheumatol. 2004, 33 (3): 145-53
569. Riazoli J., Nilsson J.Å., Teleman A. i in., *Patient-reported 28 swollen and tender joint counts accurately represent RA disease activity and can be used to assess therapy responses at the group level.*, Rheumatology (Oxford) 2010, 49 (11): 2098-103
570. Roberts L., Tymms K., de Jager J. i in., *The CEDAR Study: A Longitudinal Study of the Clinical Effects of Conventional DMARDs and Biologic DMARDs in Australian Rheumatology Practice.*, Int J Rheumatol. 2017, 1201450
-

-
571. Romano E., Terenzi R., Manetti M. i in., *Disease activity improvement in rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- α inhibitors correlates with increased soluble Fas levels.*, J Rheumatol. 2014, 41 (10):1961-5
572. Rosas J., Llinares-Tello F., de la Torre I. i in., *Clinical relevance of monitoring serum levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in daily practice.*, Clin Exp Rheumatol. 2014, 32 (6): 942-8
573. Safi M.-A.A., Fathaldin O.A., *Pattern of drugs use and association with anti-mutated citrullinated vimentin antibody in rheumatoid arthritis.*, Saudi Medical Journal 2015, 36 (3): 316-323
574. Sakthiswary R., Shaharir S.S., Mohd Said M.S. i in., *IgA rheumatoid factor as a serological predictor of poor response to tumour necrosis factor α inhibitors in rheumatoid arthritis.*, Int J Rheum Dis. 2014, 17 (8): 872-7
575. Sakthiswary R., Syahrul Sazliyana S., Mohd Shahrir M.S. ii n., *Beyond the joints in rheumatoid arthritis: Effects of adalimumab on hematologic and lipid indices.*, EXCLI J. 2012, 11:142-9
576. Salaffi F., Ciapetti A., Gasparini S. i in., *The comparative responsiveness of the patient self-report questionnaires and composite disease indices for assessing rheumatoid arthritis activity in routine care.*, Clinical and experimental rheumatology 2012, 30 (6): 912-21
577. Sangiorgi D., Benucci M., Nappi C. i in., *Drug usage analysis and health care resources consumption in naive patients with rheumatoid arthritis.*, Biologics: Targets and Therapy 2015, 9: 119-127
578. Santoleri F., Sorice P., Lasala R. i in., *Medication adherence and persistence in the treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab and etanercept. Six years of analysis.*, J Med Econ. 2014, 17 (5): 320-5
579. Santos-Moreno P., Sánchez G., Gómez D. i in., *Direct Comparative Effectiveness Among 3 Anti-Tumor Necrosis Factor Biologics in a Real-Life Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis.*, J Clin Rheumatol. 2016, 22 (2): 57-62
580. Sarzi-Puttini P., Antivalle M., Marchesoni A. i in., *Efficacy and safety of anti-TNF agents in the Lombardy rheumatoid arthritis network (LORHEN).*, Reumatismo. 2008, 60(4):290-5
-

-
581. Sato E., Tanaka E., Ochiai M. i in., *Chronological changes in baseline disease activity of patients with rheumatoid arthritis who received biologic DMARDs between 2003 and 2012.*, Mod Rheumatol. 2015, 25 (3): 350-7
582. Savage E.M., McCormick D., McDonald S. i in., *Does rheumatoid arthritis disease activity correlate with weather conditions?*, Rheumatol Int. 2015, 35(5):887-90
583. Schabert V.F., Bruce B., Ferrufino C.F. i in., *Disability outcomes and dose escalation with etanercept, adalimumab, and infliximab in rheumatoid arthritis patients: A US-based retrospective comparative effectiveness study.*, Current Medical Research and Opinion 2012, 28 (4): 569-580
584. Scharbatke E.C., Behrens F., Schmalzing M. i in., *Association of Improvement in Pain With Therapeutic Response as Determined by Individual Improvement Criteria in Patients With Rheumatoid Arthritis.*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2016, 68(11):1607-1615
585. Schiff M., Weinblatt M.E., Valente R. i in., *Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial.*, Ann Rheum Dis. 2014, 73 (1): 86-94
586. Schiff M., Weinblatt M.E., Valente R. i in., *Reductions in disease activity in the AMPLE trial: clinical response by baseline disease duration.*, RMD Open 2016, 2 (1): e000210
587. Scott D.L., Ibrahim F., Farewell V. i in., *Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial.*, BMJ 2015, 350: 1046
588. Semmler M., Seeck U., Neustadt B. i in., *No effects of adalimumab therapy on the activation of NF-kappaB in lymphocytes from patients with severe rheumatoid arthritis.*, Clin Rheumatol. 2007, 26(9):1499-504
589. Serio B., Paolino S., Sulli A. i in., *Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis.*, Ann N Y Acad Sci. 2006, 1069: 414-9
590. Seror R., Dougados M., Gossec L., *Glucocorticoid sparing effect of tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis in real life practice.*, Clinical and Experimental Rheumatology 2009, 27 (5): 807-813
-

-
591. Sfriso P., Caso F., Filardo G.S. i in., *Impact of 24 months of anti-TNF therapy versus methotrexate on body weight in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational study.*, *Clinical Rheumatology* 2016, 35 (6): 1615-1618
592. Simard J.F., Neovius M., Askling J., *Mortality rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: Drug-specific comparisons in the Swedish Biologics Register.*, *Arthritis and Rheumatism* 2012, 64 (11): 3502-3510
593. Smith N., Ding T., Butt S. i in., *The importance of the baseline Disease Activity Score 28 in determining responders and non-responders to anti-TNF in UK clinical practice.*, *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47(9):1389-91
594. Smolen J.S., Burmester G.-R., Combe B. i in., *Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study.*, *The Lancet.* 2016, 388 (10061): 2763-2774
595. Smolen J.S., Emery P., Fleischmann R. i in., *Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: The randomised controlled OPTIMA trial.*, *The Lancet* 2014, 383 (9914): 321-332
596. Smolen J.S., Van Der Heijde D.M., Keystone E.C. i in., *Association of joint space narrowing with impairment of physical function and work ability in patients with early rheumatoid arthritis: Protection beyond disease control by adalimumab plus methotrexate.*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013, 72 (7): 1156-1162
597. Sokolove J., Schiff M., Fleischmann R. i in., *Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial.*, *Ann Rheum Dis.* 2016, 75 (4): 709-14
598. Sokolove J., Strand V., Greenberg J.D. i in., *Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis.*, *Ann Rheum Dis.* 2010, 69 (9): 1612-7
599. Soto L., Sabugo F., Catalan D. i in., *The presence of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) does not affect the clinical response to adalimumab in a group of RA patients with the tumor necrosis factor (TNF) α -308 G/G promoter polymorphism.*, *Clin Rheumatol.* 2011, 30 (3): 391-5
-

-
600. Soubrier M., Jouanel P., Mathieu S. i in., *Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on lipid profile in patients with rheumatoid arthritis.*, Joint Bone Spine 2008, 75 (1): 22-4
601. Soubrier M., Lukas C., Sibilia J. i in., *Disease activity score-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort.*, Ann Rheum Dis. 2011, 70 (4): 611-5
602. Soubrier M., Puéchal X., Sibilia J. i in., *Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial.*, Rheumatology (Oxford) 2009, 48 (11): 1429-34
603. Spinelli F.R., Metere A., Barbati C. i in., *Effect of therapeutic inhibition of TNF on circulating endothelial progenitor cells in patients with rheumatoid arthritis.*, Mediators Inflamm. 2013, 2013, 537539
604. Strand V., Rentz A.M., Cifaldi M.A. i in., *Health-related quality of life outcomes of adalimumab for patients with early rheumatoid arthritis: results from a randomized multicenter study.*, J Rheumatol. 2012, 39 (1): 63-72
605. Strand V., van Vollenhoven R.F., Lee E.B. i in., *Tofacitinib or adalimumab versus placebo: Patientreported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis.*, Rheumatology (United Kingdom) 2016, 55 (6): 1031-1041
606. Strangfeld A., Hierse F., Kekow J. i in., *Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide.*, Ann Rheum Dis. 2009, 68 (12): 1856-62
607. Stuhlmuller B., Haupl T., Hernandez M.M. i in., *CD11c as a transcriptional biomarker to predict response to anti-TNF monotherapy with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis.*, Clinical Pharmacology and Therapeutics 2010, 87 (3): 311-321
608. Suarez-Gestal M., Perez-Pampin E., Calaza M. i in., *Lack of replication of genetic predictors for the rheumatoid arthritis response to anti-TNF treatments: a prospective case-only study.*, Arthritis Res Ther. 2010, 12 (2): R72
609. Suchy D., Topolcan O., Windrichova J. i in., *Monitoring of the serum biomarkers during the therapy period of the patients with rheumatoid arthritis. Pilot Study.*, Klinicka Farmakologie a Farmacie 2016, 30 (3): 3-7
-

-
610. Szalay B., Vasarhelyi B., Cseh A. i in., *The impact of conventional DMARD and biological therapies on CD4+ cell subsets in rheumatoid arthritis: A follow-up study.*, Clinical Rheumatology 2014, 33 (2): 175-185
611. Takahashi N., Kojima T., Kaneko A. i in., *Clinical efficacy of abatacept compared to adalimumab and tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with high disease activity.*, Clin Rheumatol. 2014, 33 (1): 39-47
612. Takamura A., Hirata S., Nagasawa H. i in., *A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology.*, Mod Rheumatol. 2013, 23 (2): 297-303
613. Takeuchi T., Nakajima R., Komatsu S. i in., *Impact of Adalimumab on Work Productivity and Activity Impairment in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: Large-Scale, Prospective, Single-Cohort ANOUVEAU Study.*, Adv Ther. 2017, 34 (3): 686-702
614. Takeuchi T., Tanaka Y., Kaneko Y. i in., *Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study).*, Modern Rheumatology 2012, 22 (3): 327-338
615. Tanaka C., Shiozawa K., Hashiramoto A. i in., *A study on the selection of DMARDs for the combination therapy with adalimumab.*, Kobe J Med Sci. 2012, 58 (2): E41-50
616. Tanaka Y., Hirata S., Kubo S. i in., *Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study.*, Ann Rheum Dis. 2015, 74 (2): 389-95
617. Tanaka Y., Yamanaka H., Ishiguro N. i in., *Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study.*, RMD Open 2016, 2 (1): e000189
618. Targonska-Stepniak B., Majdan M., Seweryn R. i in., *Adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis in therapeutic programmes - Personal experience.*, Reumatologia 2013, 51 (1): 9-14
-

-
619. Taylor P.C., Genovese M.C., Greenwood, *OSKIRA-4: A phase IIb randomised, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fostamatinib monotherapy.*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015, 74 (12): 2123-2129
620. Taylor P.C., Keystone E.C., Van Der Heijde D. i in., *Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis.*, *New England Journal of Medicine* 2017, 376 (7): 652-662
621. Tkacz J., Ellis L., Bolge S.C. i in., *Utilization and adherence patterns of subcutaneously administered anti-tumor necrosis factor treatment among rheumatoid arthritis patients.*, *Clin Ther.* 2014, 36 (5): 737-47
622. Tlustochowicz M., Debowska G., Spytek J. i in., *Rheumatoid arthritis treatment with TNF inhibitors and alternative procedures in case of its failure - Results of the Polish survey in the context of EULAR recommendations.*, *Reumatologia* 2015, 53 (4): 200-206
623. Tran S., Hooker R.S., Cipher D.J. i in., *Patterns of biologic agent use in older males with inflammatory diseases: an institution-focused, observational post-marketing study.*, *Drugs Aging* 2009, 26 (7): 607-15
624. Turiel M., Tomasoni L., Sitia S. i in., *Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis.*, *Cardiovasc Ther.* 2010, 28(5): e53-64
625. Tutuncu Z., Reed G., Kremer J. i in., *Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment?*, *Ann Rheum Dis.* 2006, 65(9): 1226-9
626. Urata Y., Uesato R., Tanaka D. i in., *Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study.*, *Annals of the rheumatic diseases* 2012, 71 (4): 534-40
627. Van Dartel S.A.A., Fransen J., Kievit W. i in., *Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: Results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry.*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013, 72 (6): 895-900
628. Van De Putte L.B.A., Rau R., Breedveld F.C. i in., *Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD*
-

-
- refractory patients with rheumatoid arthritis: A 12 week, phase II study.*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003, 62 (12): 1168-1177
629. Van den Bosch F., Ostor A.J.K., Wassenberg S. i in., *Impact of Participation in the Adalimumab (Humira) Patient Support Program on Rheumatoid Arthritis Treatment Course: Results from the PASSION Study.*, *Rheumatol Ther.* 2017, 4 (1): 85-96
630. van der Heijde D., Breedveld F.C., Kavanaugh A. i in., *Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER.*, *J Rheumatol.* 2010, 37(11): 2237-46
631. van Eijk I.C., Nielen M.M.J., van der Horst-Bruinsma I. i in., *Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: The STREAM randomized trial.*, *Rheumatology* 2012, 51 (4): 686-694
632. van Schie K.A., Hart M.H., de Groot E.R. i in., *The antibody response against human and chimeric anti-TNF therapeutic antibodies primarily targets the TNF binding region.*, *Ann Rheum Dis.* 2015, 74(1): 311-4
633. van Vollenhoven R.F., Cifaldi M.A., Ray S. i in., *Improvement in work place and household productivity for patients with early rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate: work outcomes and their correlations with clinical and radiographic measures from a randomized controlled trial companion study.*, *Arthritis care & research* 2010, 62 (2): 226-234
634. Van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S. i in., *Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis.*, *New England Journal of Medicine* 2012, 367 (6): 508-519
635. Van Vollenhoven R.F., Kinnman N., Vincent E. i in., *Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a phase II, randomized, placebo-controlled trial.*, *Arthritis and Rheumatism* 2011, 63 (7): 1782-1792
636. Varela H., Villamañán E., Plasencia C. i in., *Safety of antitumour necrosis factor treatments in chronic rheumatic diseases: therapy discontinuations related to side effects.*, *J Clin Pharm Ther.* 2016, 41 (3): 306-9
637. Ventura-Ríos L., Bañuelos-Ramírez D., Hernández-Quiroz Mdel C. i in., *Patient survival and safety with biologic therapy. Results of the Mexican National Registry Biobadamex 1.0.*, *Reumatol Clin.* 2012, 8 (4): 189-94
-

-
638. Vermeer M., Kuper H.H., Bernelot Moens H.J. i in., *Adherence to a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: results of the DREAM remission induction cohort.*, *Arthritis Res Ther.* 2012, 14(6): R254
639. Wadström H., Eriksson J.K., Neovius M. i in., *How good is the coverage and how accurate are exposure data in the Swedish Biologics Register (ARTIS)?*, *Scand J Rheumatol.* 2015, 44(1): 22-8
640. Wallenstein G.V., Kanik K.S., Wilkinson B. i in., *Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: Results of two Phase 2 randomised controlled trials.*, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2016, 34 (3): 430-442
641. Waterton J.C., Ho M., Nordenmark L.H. i in., *Repeatability and response to therapy of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers in rheumatoid arthritis in a large multicentre trial setting.*, *Eur Radiol.* 2017, 1-7
642. Weaver A.L., Lautzenheiser R.L., Schiff M.H. i in., *Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: Results from the RADIUS observational registry.*, *Current Medical Research and Opinion* 2006, 22 (1): 185-198
643. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. i in., *Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial.*, *Arthritis and Rheumatism* 2003, 48 (1): 35-45
644. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. i in., *Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study.*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006, 65 (6): 753-759
645. Weinblatt M.E., Mease P., Mysler E. i in., *The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study.*, *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2015, 67 (10): 2591-2600
646. Weinblatt M.E., Schiff M., Valente R. i in., *Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of a phase IIIb,*
-

-
- multinational, prospective, randomized study.*, Arthritis and Rheumatism 2013, 65 (1): 28-38
647. Weisman M.H., Moreland L.W., Furst D.E. i in., *Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: A pilot study.*, Clinical Therapeutics 2003, 25 (6): 1700-1721
648. Wijbrandts C.A., Klaasen R., Dijkgraaf M.G.W. i in., *Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: Arrest of bone loss.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2009, 68 (3): 373-376
649. Wijbrandts C.A., Van Leuven S.I., Boom H.D. i in., *Sustained changes in lipid profile and macrophage migration inhibitory factor levels after anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2009, 68 (8): 1316-1321
650. Wu N., Bhurke S., Shah N. i in., *Application of a validated algorithm to estimate the effectiveness and cost of biologics for rheumatoid arthritis in the US pharmacy benefit manager context.*, Clinicoecon Outcomes Res. 2015, 7: 257-66
651. Yamanaka H., Harigai M., Ishiguro N. i in., *Trend of patient characteristics and its impact on the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: post hoc time-course analysis of an all-case PMS in Japan.*, Mod Rheumatol. 2015, 25 (4): 495-502
652. Yang C.-T., Kuo C.-F., Luo S.-F. i in., *Discontinuation of anti-TNF-alpha therapy in a Chinese cohort of patients with rheumatoid arthritis.*, Clinical Rheumatology 2012, 31 (11): 1549-1557
653. Yazdani-Biuki B., Stadlmaier E., Mulabecirovic A. i in., *Blockade of tumour necrosis factor {alpha} significantly alters the serum level of IgG- and IgA-rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis.*, Ann Rheum Dis. 2005, 64 (8): 1224-6
654. Yazici Y., Krasnokutsky S., Barnes J.P. i in., *Changing patterns of tumor necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis.*, J Rheumatol. 2009, 36 (5): 907-13
655. Yoshida K., Tokuda Y., Oshikawa H. i in., *An observational study of tocilizumab and TNF- α inhibitor use in a Japanese community hospital: different remission rates, similar drug survival and safety.*, Rheumatology (Oxford) 2011, 50 (11): 2093-9
-

-
656. Yuasa S., Yamaguchi H., Nakanishi Y. i in., *Treatment responses and their predictors in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents.*, J Med Invest. 2013, 60 (1-2):77-90
657. Yue C., You X., Zhao L. i in., *The effects of adalimumab and methotrexate treatment on peripheral Th17 cells and IL-17/IL-6 secretion in rheumatoid arthritis patients.*, Rheumatol Int. 2010, 30 (12):1553-7
658. Yun H., Xie F., Delzell E. i in., *The comparative effectiveness of biologics among older adults and disabled rheumatoid arthritis patients in the Medicare population.*, Br J Clin Pharmacol. 2015, 80 (6):1447-57
659. Zervou M.I., Myrthianou E., Flouri I. i in., *Lack of association of variants previously associated with anti-TNF medication response in rheumatoid arthritis patients: results from a homogeneous Greek population.*, PLoS One 2013, 8 (9): e74375
660. Zhang J., Xie F., Delzell E. i in., *Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients.*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2015, 67 (5): 624-32
661. Zhang J., Xie F., Delzell E. i in., *Trends in the use of biologic agents among rheumatoid arthritis patients enrolled in the US medicare program.*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2013, 65 (11): 1743-51
662. Zikou A.K., Argyropoulou M.I., Voulgari P.V. i in., *Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab.*, J Rheumatol. 2006, 33 (2): 219-23
663. Zink A., Strangfeld A., Schneider M. i in., *Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials.*, Arthritis Rheum. 2006, 54 (11): 3399-407
-