

Xeljanz (tofacytynib)

*w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów
o przebiegu agresywnym*

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2017

Wykonawca:

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]

Konflikt interesów:

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 września 2017 r.

Spis treści

Streszczenie	12
Wykaz skrótów	25
1. Analiza kliniczna	29
1.1. Cel opracowania	30
1.2. Metodyka	30
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	30
1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych.....	30
1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	31
1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	33
1.2.1.4. Źródła danych wtórnych.....	35
1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	35
1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczenia opracowań wtórnych	35
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	36
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	36
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	36
1.2.5. Analiza statystyczna.....	37
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	40
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	49
1.5. Tofacetynyb – terapia skojarzona z MTX.....	52
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań	52
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	61
1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	61
1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	66
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	72
1.5.4. Skuteczność kliniczna – TOFA + MTX vs PBO + MTX	77
1.5.4.1. Odpowiedź ACR20	79
1.5.4.2. Odpowiedź ACR50	80
1.5.4.3. Odpowiedź ACR70	82
1.5.4.4. Ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI.....	84
1.5.4.5. Ocena aktywności choroby.....	86
1.5.4.5.1. Wskaźnik aktywności choroby DAS28	86

1.5.4.5.1.1.	Odsetek chorych uzyskujących remisję choroby.....	89
1.5.4.5.1.2.	Odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby	90
1.5.4.5.2.	Ocena aktywności choroby przez badacza (VAS)	91
1.5.4.5.3.	Ocena aktywności choroby przez pacjenta (VAS)	93
1.5.4.6.	Liczba stawów wrażliwych/bolesnych.....	94
1.5.4.7.	Liczba stawów obrzękniętych.....	95
1.5.4.8.	Ocena bólu przez pacjenta (skala VAS).....	97
1.5.4.9.	Ocena jakości życia przy użyciu formularza SF-36.....	98
1.5.4.1.	Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D	106
1.5.4.2.	Ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F	107
1.5.4.3.	Ocena jakości życia przy użyciu skali MOS	108
1.5.4.4.	Odsetek chorych uzyskujących remisję choroby wg SDAI ($\leq 3,3$ pkt)	109
1.5.4.5.	Remisja choroby wg ACR-EULAR (wg definicji Boole'a)	110
1.5.4.6.	Ocena odpowiedzi na leczenie wg EULAR	110
1.5.4.7.	Ocena progresji radiologicznej wg skali Sharp/van der Heijde (SHS).....	111
1.5.4.7.1.	Zmiany wyniku skali SHS.....	111
1.5.4.7.2.	Odsetek chorych z brakiem progresji radiologicznej	112
1.5.4.8.	Klinicznie istotna poprawa w ocenie niepełnosprawności (HAQ-DI)	113
1.5.4.9.	Klinicznie istotna poprawa jakości życia i innych wskaźników PROs.....	115
1.5.5.	Bezpieczeństwo – TOFA + MTX vs PBO + MTX	126
1.5.5.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	126
1.5.5.2.	Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane	128
1.5.5.3.	Poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane.....	129
1.5.5.4.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	130
1.5.5.5.	Zgony	131
1.5.5.6.	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	132
1.5.6.	Skuteczność kliniczna – TOFA + MTX vs ADA + MTX	140
1.5.6.1.	Odpowiedź ACR20	140
1.5.6.2.	Odpowiedź ACR50	142
1.5.6.3.	Odpowiedź ACR70	143
1.5.6.4.	Klinicznie istotna poprawa w ocenie niepełnosprawności (HAQ-DI)	145
1.5.6.5.	Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności (HAQ-DI).....	146
1.5.6.6.	Remisja choroby	147

1.5.6.7.	Niska aktywność choroby	148
1.5.6.8.	Średnia zmiana aktywności choroby	149
1.5.6.9.	Klinicznie istotna poprawa jakości życia i innych wskaźników PROs.....	150
1.5.6.10.	Średnia zmiana jakości życia lub innych wskaźników PROs	151
1.5.7.	Skuteczność kliniczna – TOFA mono vs ADA + MTX.....	153
1.5.8.	Bezpieczeństwo – TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX	156
1.5.8.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	157
1.5.8.2.	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs).....	157
1.5.8.3.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	158
1.5.8.4.	Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane	159
1.5.8.5.	Zakończenie leczenia z powodu AEs.....	160
1.5.8.6.	Poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane.....	161
1.5.8.7.	Zgony	162
1.5.8.8.	Ciężkie zakażenia	162
1.5.8.9.	Zakażenia górnych dróg oddechowych	164
1.5.8.10.	Podwyższenie aktywności ALT.....	165
1.5.8.11.	Zapalenie nosa i gardła.....	166
1.5.8.12.	Zakażenie dróg moczowych.....	167
1.5.8.13.	Nudności	168
1.5.8.14.	Pozostałe AEs (badanie ORAL Standard)	169
1.5.8.15.	AEs specjalnego znaczenia.....	171
1.5.8.16.	Ocena parametrów laboratoryjnych	172
1.6.	Tofacytynib w monoterapii	176
1.6.1.	Opis metodyki włączonych badań.....	176
1.6.2.	Charakterystyka włączonej populacji	180
1.6.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	180
1.6.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	183
1.6.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 186	
1.6.4.	Skuteczność kliniczna – TOFA mono vs placebo.....	188
1.6.4.1.	Odpowiedź ACR20	189
1.6.4.2.	Odpowiedź ACR50	191
1.6.4.3.	Odpowiedź ACR70	193

1.6.4.4.	Ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI.....	194
1.6.4.4.1.	Odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę HAQ-DI	196
1.6.4.5.	Ocena aktywności choroby.....	198
1.6.4.5.1.	Wskaźnik aktywności choroby DAS28	198
1.6.4.5.1.1.	Odsetek chorych uzyskujących remisję choroby.....	200
1.6.4.5.1.2.	Odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby	202
1.6.4.5.2.	Ocena aktywności choroby przez badacza (VAS)	203
1.6.4.5.3.	Ocena aktywności choroby przez pacjenta (VAS)	204
1.6.4.6.	Liczba stawów wrażliwych/bolesnych	205
1.6.4.7.	Liczba stawów obrzękniętych.....	206
1.6.4.8.	Ocena odpowiedzi na leczenie wg EULAR.....	207
1.6.4.9.	Jakość życia.....	208
1.6.4.9.1.	Ocena bólu	208
1.6.4.9.2.	Ocena jakości życia przy użyciu formularza SF-36.....	209
1.6.4.9.3.	Ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F	216
1.6.4.9.4.	Ocena jakości życia przy użyciu skali MOS	217
1.6.4.9.5.	Odsetek chorych uzyskujących zmianę istotną klinicznie w podskalach kwestionariusza SF-36	218
1.6.4.9.6.	Klinicznie istotna poprawa kategorii kwestionariusza SF-36 i innych wskaźników PROs 220	
1.6.5.	Skuteczność kliniczna – TOFA mono vs ADA mono.....	225
1.6.6.	Bezpieczeństwo – TOFA mono vs placebo	227
1.6.6.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	227
1.6.6.2.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	229
1.6.6.3.	Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane	230
1.6.6.4.	Poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane.....	232
1.6.6.5.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	233
1.6.6.6.	Zgony	234
1.6.6.7.	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	234
1.6.7.	Bezpieczeństwo – TOFA mono vs ADA mono.....	239
1.7.	Tofacytynib w azjatyckiej populacji – faza wydłużona badań RCT.....	242
1.7.1.	Kryteria selekcji	243
1.7.2.	Charakterystyka włączonej populacji	243

1.7.3.	Wyniki skuteczności.....	244
1.7.4.	Wyniki bezpieczeństwa	245
1.8.	Skuteczność praktyczna tofacytynibu	248
1.8.1.	Opis metodyki włączonych badań	248
1.8.2.	Charakterystyka populacji włączonych badań	249
1.8.3.	Wyniki skuteczności praktycznej	250
1.9.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu	254
1.9.1.	Badania pierwotne na łącznej populacji badań klinicznych	254
1.9.1.1.	Opis metodyki włączonych badań	254
1.9.1.2.	Charakterystyka populacji włączonych badań.....	258
1.9.1.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	262
1.9.1.4.	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa	267
1.9.1.4.1.	Ogólny profil zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem zdarzeń ciężkich, zgonów i przerwania leczenia z powodu AEs	268
1.9.1.4.2.	Całkowita śmiertelność	269
1.9.1.4.3.	Zakażenia.....	272
1.9.1.4.3.1.	Badanie Cohen 2014	272
1.9.1.4.3.2.	Badanie Winthrop 2014	279
1.9.1.4.3.3.	Badanie Winthrop 2016	283
1.9.1.4.3.4.	Badanie Cohen 2017	287
1.9.1.4.4.	Zdarzenia sercowo naczyniowe i czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	293
1.9.1.4.4.1.	Badanie Charles-Schoeman 2016.....	293
1.9.1.4.4.2.	Badanie Cohen 2017	299
1.9.1.4.5.	Hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	301
1.9.1.4.6.	Nowotwory złośliwe	302
1.9.1.4.6.1.	Badanie Curtis 2016a.....	302
1.9.1.4.6.2.	Badanie Curtis 2017	308
1.9.1.4.6.3.	Badanie Cohen 2017	312
1.9.1.4.7.	Perforacja przewodu pokarmowego.....	315
1.9.2.	Badania pierwotne na populacji leczonej w rzeczywistej praktyce klinicznej.....	316
1.9.2.1.	Opis metodyki włączonych badań	316
1.9.2.2.	Charakterystyka populacji włączonych badań.....	319

1.9.2.2.1.	Kryteria selekcji osób badanych	319
1.9.2.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	321
1.9.2.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	325
1.9.2.4.	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa	327
1.9.2.4.1.	Zakażenia herpeswirusami - półpasiec i opryszczka	328
1.9.2.4.2.	Gruźlica	329
1.9.2.4.3.	Zakażenie HBV	330
1.9.2.4.4.	Perforacja przewodu pokarmowego	331
1.9.2.4.5.	Pełny profil AEs dla terapii 24-tygodniowej	335
1.9.3.	Przeglądy systematyczne oceniające bezpieczeństwo	337
1.10.	Tofacytynib vs leki biologiczne – porównanie pośrednie	347
1.10.1.	Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	347
1.10.2.	Porównanie populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	371
1.10.2.1.	Kryteria selekcji	371
1.10.2.2.	Wyjściowa charakterystyka włączonej populacji	386
1.10.3.	Porównanie interwencji zastosowanej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim	403
1.10.4.	Zakres przeprowadzonych analiz	415
1.10.5.	Wyniki porównania pośredniego	416
1.10.5.1.	TOFA po niepowodzeniu klasycznych DMARDs	416
1.10.5.1.1.	ACR20	416
1.10.5.1.2.	ACR50	420
1.10.5.1.3.	ACR70	424
1.10.5.1.4.	Zmiana HAQ-DI	428
1.10.5.1.5.	Zmiana DAS28(OB)	429
1.10.5.1.6.	Zmiana DAS28 (CRP)	430
1.10.5.1.7.	Remisja choroby według DAS28(OB)	431
1.10.5.1.8.	Remisja choroby według DAS28(CRP)	435
1.10.5.1.9.	Przerwanie leczenia z powodu AEs	436
1.10.5.1.10.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	440
1.10.5.1.11.	Ryzyko wystąpienia zakażeń	444
1.10.5.2.	TOFA po niepowodzeniu leków biologicznych	447

1.10.5.2.1.	ACR20	447
1.10.5.2.2.	ACR50	448
1.10.5.2.3.	ACR70	449
1.10.5.2.4.	Zmiana HAQ-DI	450
1.10.5.2.5.	Remisja choroby według DAS28(OB)	451
1.10.5.2.6.	Przerwanie leczenia z powodu AEs	452
1.10.5.2.7.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs).....	454
1.11.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.	456
1.12.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA i FDA oraz raportów PSUR	463
1.13.	Badania w toku	466
1.14.	Wyniki.....	469
1.15.	Dyskusja.....	490
1.16.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	497
1.17.	Wnioski końcowe	501
2.	Piśmiennictwo	502
3.	Załączniki	516
3.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	517
3.1.1.	Narzędzie Cochrane Collaboration „ <i>risk of bias</i> ”	517
3.1.2.	Skala Jadad	518
3.1.3.	Skala NICE.....	518
3.1.4.	Skala AMSTAR.....	518
3.1.5.	EQ-5D.....	522
3.1.6.	MOS	522
3.1.7.	SF-36	522
3.1.8.	HAQ	523
3.1.8.1.	HAQ-DI	523
3.1.8.2.	HAQ-VAS.....	524
3.1.9.	DAS	524
3.1.9.1.	DAS28	524
3.1.9.2.	SDAI	526
3.1.9.3.	CDAI	527
3.1.10.	Kryteria EULAR.....	527

3.1.10.1.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR	527
3.1.10.2.	Niska aktywność choroby lub remisja	528
3.1.11.	Kryteria odpowiedzi ACR	528
3.1.11.1.	ACR-N.....	528
3.1.12.	Ocena radiologiczna w skali Sharpa	529
3.1.13.	FACIT-F.....	530
3.1.14.	HADS.....	531
3.1.15.	FFbH.....	531
3.2.	Dodatkowe obliczenia przeprowadzone w metaanalizach	532
3.2.1.	TOFA mono vs placebo	532
3.2.2.	TOFA + MTX vs PBO + MTX.....	552
3.2.3.	TOFA + MTX vs ADA + MTX.....	584
3.3.	Dane o bezpieczeństwie TOFA + MTX vs PBO + MTX z dalszych okresów badań <i>ORAL Step</i> , <i>ORAL Scan</i> i <i>ORAL Standard</i>	590
3.4.	Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim	593
■ ■	593
■ ■	596
■ ■	599
■ ■	603
■ ■	604
■ ■	604
■ ■	604
■ ■	606
■ ■	607
■ ■	610
■ ■	613
3.5.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	615
3.6.	Publikacje wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	624
3.7.	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	629
3.8.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	631
3.9.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	634
3.10.	Wkład autorów w opracowanie raportu	637

3.11. Spis tabel	638
3.12. Spis wykresów	648

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu (TOFA) (Xeljanz®) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny tofacytynibu w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej tofacytynibu włączano badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. population) – Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS),**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- **Interwencja (I, z ang. intervention) – tofacytynib, doustnie w dawce zgodnej z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz zaleceniami EULAR/ACR: 5 mg BID (2 razy dziennie), w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii;**
- **Komparator (C, z ang. comparator):**
 - placebo (PBO),
 - metotreksat (MTX),
 - adalimumab (ADA) – dawkowanie 40 mg sc co 2 tyg. (q2w) ± MTX/SSZ/LEF,
 - certolizumab pegol (CER) – dawka nasycająca 400 mg (200 mg sc × 2) w tyg. 0, 2 i 4; dawka podtrzymująca 200 mg sc co 2 tyg. (lub 400 mg sc co 4 tyg.) ± MTX/SSZ/LEF,

- etanercept (ETN) – 25 mg sc 2 × tyg. lub 50 mg sc 1 × tyg. ± MTX/SSZ/LEF,
 - golimumab (GOL) – 50 mg sc 1 × mies. + MTX,
 - infliksymab (INF) – 3 mg/kg mc. iv w tyg. 0, 2 i 6, potem co 8 tyg. + MTX,
 - tocilizumab (TOC) – 8 mg/kg mc. iv co 4 tyg. ± MTX/SSZ/LEF,
 - rytuksymab (RTX) – 1000 mg iv w tyg. 0 i 2 (1 cykl); kolejny cykl można rozważyć po 24 tyg. od zakończenia + MTX (tylko w populacji po nieskuteczności leków biologicznych);
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcome*):**
 - przeżycie całkowite,
 - odpowiedź na leczenie wg ACR (ACR20, 50 i 70),
 - aktywność choroby DAS28 (lub uproszczone skale SDAI, CDAI),
 - częstość remisji i niskiej aktywności choroby,
 - ogólna ocena aktywności choroby w ocenie lekarza i pacjenta,
 - liczba bolesnych i obrzękniętych stawów,
 - ocena bólu przez pacjenta,
 - ogólnoustrojowe markery stanu zapalnego: OB, CRP,
 - ocena niepełnosprawności/wydolności czynnościowej HAQ-DI,
 - jakość życia oceniana w kwestionariuszach (EQ-5D, SF-36), oraz specyficznych kwestionariuszy dotyczących objawów tj. FACIT-F, MOS-Sleep,
 - ocena progresji zmian radiologicznych,
 - bezpieczeństwo.

W przypadku tofacytynibu, do analizy włączano badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej. Do porównania pośredniego dodatkowo włączano pełnotekstowe badania kliniczne z randomizacją, porównujące wskazane leki biologiczne między sobą lub ze wspólnym komparatorem – placebo i/lub klasycznymi DMARDs, zawierające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały tofacytynib w populacji chorych na RZS. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych i metaanaliz zbiorczo analizujących wyniki prób klinicznych i badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono zidentyfikowane obszary niepewności dotyczące bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu, dotyczące oceny ryzyka: zakażeń ciężkich i oportunistycznych, nowotworów złośliwych, chłoniaka, perforacji przewodu pokarmowego, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i zmiany profilu stężeń lipidów oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego do raportu włączono 101 publikacji opisujących wyniki pierwotnych badań klinicznych, umożliwiających ocenę tofacytynibu w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii u chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, zarówno w populacji po nieskuteczności leków klasycznych DMARDs, jak i po nieskuteczności leków biologicznych, a także stworzenie sieci porównania pośredniego, celem analizy w odniesieniu do wszystkich zdefiniowanych komparatorów. Włączone badania obejmowały:

- 11 badań RCT dla tofacytynibu (16 publikacji),
- 13 publikacji opisujących badania bez randomizacji dla tofacytynibu (głównie poszerzona ocena bezpieczeństwa i skuteczność praktyczna),
- 72 publikacje opisujące badania RCT dla komparatorów uwzględnionych w analizie (adalimumab – ADA, certolizumab – CER, etanercept – ETN, golimumab – GOL, infliksymab – INF, rytuksymab – RTX, tocilizumab – TOC).

Ponadto do raportu włączono 16 przeglądów systematycznych: 10 oceniających efektywność kliniczną tofacytynibu, w których przeprowadzono metaanalizy (*Bergrath 2017, Singh 2017, Park 2017, Wells 2017, Hazlewood 2016, Hazlewood 2016a, Lee 2016, Singh 2016, Singh 2016a, Vieira 2016*). Potwierdziły one poprawność wyszukiwania oraz prezentowane w raporcie wnioski. Ponadto włączono dodatkowo 6 opracowań wtórnych dotyczących poszerzonej oceny bezpieczeństwa tofacytynibu (*Maneiro 2017, Salgado 2014, Souto 2014, Souto 2015, Strand 2015b, Tarp 2017*).

TOFA + MTX vs PBO + MTX

Wyniki porównania TOFA + MTX vs PBO + MTX przedstawiono na podstawie 6 badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *ORAL Step (Burmester 2013 i Strand 2015), ORAL Scan (van der Heijde 2013), ORAL Sync (Kremer 2013 i Strand 2017), ORAL Standard (Strand 2016 i van Vollenhoven 2012), Kremer 2012 i Tanaka 2011*. W badaniu *ORAL Sync* pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię klasycznymi DMARDs, niemniej skojarzenie z MTX dotyczyło 79,4% pacjentów stosujących TOFA. W badaniu *ORAL Step* wszyscy chorzy wykazywali wcześniejszą nieskuteczność co najmniej jednym inhibitorem TNF alfa, przy czym, ponieważ nie stwierdzono heterogenności, wyniki badań metaanalizowano łącznie. Terapię TOFA + MTX otrzymało łącznie 1075 chorych oraz terapię PBO + MTX – 656 chorych.

Skuteczność kliniczna

TOFA + MTX w odniesieniu do PBO + MTX charakteryzował się:

- Blisko dwukrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR20: RB = 1,88 (95% CI: 1,52; 2,31), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Blisko trzykrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR50: RB = 3,07 (95% CI: 2,43; 3,88), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Ponad sześciokrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR70: RB = 6,63 (95% CI: 3,98; 11,07), NNT = 8 (95% CI: 7; 10), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Istotnie większą poprawą wyniku HAQ-DI: WMD = -0,28 (95% CI: -0,33; -0,22), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Znamienne większą poprawą wartości DAS28(OB): WMD = -1,14 (95% CI: -1,46; -0,82), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Istotnie większą redukcją aktywności choroby na podstawie DAS28(CRP): WMD = -1,30 (95% CI: -1,92; -0,62), p = 0,0002 – wynik metaanalizy;
- Istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby na podstawie DAS28(OB): RB = 3,81 (95% CI: 1,97; 7,37), NNT = 19 (95% CI: 14; 31), p < 0,0001; i DAS28(CRP): RB = 3,84 (95% CI: 1,97; 7,48), NNT = 8 (95% CI: 5; 13), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Wyższym prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby – zarówno w ocenie z użyciem DAS28(OB), jak i DAS28(CRP), odpowiednio korzyść względna wyniosła RB = 2,86 (95% CI: 1,17; 7,00), NNT = 11 (95% CI: 6; 53), p = 0,0216 i RB = 3,44 (95% CI: 1,95; 6,06), NNT = 5 (95% CI: 3; 7), p < 0,0001 – na podstawie badania *ORAL Step*;
- Istotnie większą redukcją aktywności choroby w skali VAS według badacza: WMD = -16,19 (95% CI: -24,82; -7,56), p = 0,0002 – wynik metaanalizy;
- Znamienne większą redukcją aktywności choroby w skali VAS według pacjenta: WMD = -15,22 (95% CI: -19,62; -10,81), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Istotnie większą redukcją liczby wrażliwych/bolesnych stawów (TJC): WMD: -5,80 (95% CI: -7,99; -3,62), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Większą redukcją liczby obrzękniętych stawów (SJC): WMD: -5,12 (95% CI: -8,76; -1,48), p = 0,0058 – wynik metaanalizy;
- Znamienne większym odsetkiem chorych uzyskujących poprawę HAQ-DI o $\geq 0,5$ jednostek (RB = 1,74 [95% CI: 1,16; 2,61], NNT = 7 (95% CI: 4; 23), p = 0,0075 (*ORAL Step*) i istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI (o $\geq 0,22$ punktu) – RB = 1,46 (95% CI: 1,29; 1,65), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;

- Istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia klinicznej poprawy:
 - oceny funkcjonowania fizycznego (PCS): RB = 1,41 (95% CI: 1,25; 1,59), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
 - oceny ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF): RB = 1,36 (95% CI: 1,14; 1,63), NNT = 9 (95% CI: 6; 20), p = 0,0007 – wynik metaanalizy;
 - oceny wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP): RB = 1,53 (95% CI: 1,27; 1,84), NNT = 7 (95% CI: 5; 11), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
 - oceny bólu: RB = 1,80 (95% CI: 1,50; 2,15), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
 - oceny ogólnego postrzegania zdrowia (GH): RB = 1,87 (95% CI: 1,50; 2,33), NNT = 6 (95% CI: 5; 8), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
 - oceny funkcjonowania psychicznego (MCS): RB = 1,34 (95% CI: 1,16; 1,56), NNT = 8 (95% CI: 5; 14), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
 - oceny witalności (VT): RB = 1,64 (95% CI: 1,39; 1,94), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
 - oceny funkcjonowania społecznego (SF): RB = 1,24 (95% CI: 1,08; 1,42), NNT = 10 (95% CI: 6; 26), p = 0,0024 – wynik metaanalizy;
 - oceny wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE): RB = 1,22 (95% CI: 1,01; 1,47), NNT = 15 (95% CI: 8; 140), p = 0,0346 – wynik metaanalizy;
 - oceny zdrowia psychicznego (MH): RB = 1,45 (95% CI: 1,22; 1,71), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
 - oceny aktywności choroby wg pacjenta: RB = 1,57 (95% CI: 1,38; 1,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
 - poprawy nasilenia dolegliwości bólowych: RB = 1,62 (95% CI: 1,42; 1,85), NNT = 4 (95% CI: 4; 6), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
 - poprawy zmniejszenia nasilenia zmęczenia: RB = 1,46 (95% CI: 1,26; 1,69), NNT = 6 (95% CI: 5; 9), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Istotnie większym wpływem na redukcję bólu (ocena pacjenta w skali VAS): WMD = -15,61 (95% CI: -18,28; -12,94), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Istotnie większą skutecznością w poprawie jakości życia, ocenianej na podstawie zmian wyników skali SF-36 – wyniki metaanaliz istotnie statystycznie dla podskali PCS, WMD = 3,62 (95% CI: 2,68; 4,57), p < 0,0001, i podskali MCS, WMD = 2,45 (95% CI: 1,27; 3,63), p < 0,0001; Podobnie dla każdej z 8 domen skali SF-36:
 - funkcjonowanie fizyczne: WMD = 3,01 (95% CI: 1,89; 4,13), p < 0,0001,
 - ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego: WMD = 3,06 (95% CI: 1,92; 4,19), p < 0,0001,
 - odczuwanie bólu: WMD = 4,15 (95% CI: 3,13; 5,17), p < 0,0001,
 - ogólne postrzeganie zdrowia: WMD = 3,23 (95% CI: 2,31; 4,15), p < 0,0001,
 - witalność: WMD = 3,50 (95% CI: 2,36; 4,64), p < 0,0001,
 - funkcjonowanie społeczne: WMD = 3,04 (95% CI: 1,85; 4,23), p < 0,0001,
 - wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne: WMD = 2,20 (95% CI: 0,76; 3,64), p = 0,0027,
 - oraz zdrowie psychiczne: WMD = 2,60 (95% CI: 1,44; 3,76), p < 0,0001;
- Istotnie większym wpływem na redukcję nasilenia zmęczenia (skala FACIT-F): WMD = 4,11 (95% CI: 3,01; 5,21), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Istotnie większym wpływem na poprawę jakości snu (skala MOS Sleep Scale): WMD = -4,00 (95% CI: -5,87; -2,13), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Znamienne większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby wg SDAI ($\leq 3,3$ pkt): RB = 17,14 (95% CI: 1,00; 293,68), NNT = 15 (95% CI: 9; 51), p = 0,05 – na podstawie ORAL Step;
- Istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg ACR-EULAR (wg definicji Boole’a): RR = 17,14 (95% CI: 1,00; 293,68), NNT = 15 (95% CI: 9; 51), p = 0,05 – na podstawie ORAL Step;
- Znamienne większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR: RB = 2,04 (95% CI: 1,04; 4,01), NNT = 7 (95% CI: 4; 63), p = 0,0387 – na podstawie *Krumer 2012*;

- Podobnym wpływem na progresję erozji stawów w ocenie mTSS: MD = -0,35 (95% CI: -0,76; 0,06), p = 0,0930 – na podstawie ORAL Scan;
- Istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania braku progresji erozji stawów według kryteriów mTSS (zmiana \leq 0,5), RB = 1,15 (95% CI: 1,04; 1,26), NNT = 9 (95% CI: 6; 26), p = 0,0038 oraz według kryteriów ES (zmiana \leq 0,5), RB = 1,07 (95% CI: 1,00; 1,14), NNT = 16 (95% CI: 9; 199), p = 0,0369 – na podstawie ORAL Scan;
- Znamienne większym prawdopodobieństwem uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR, RB = 2,04 (95% CI: 1,04; 4,01), NNT = 7 (95% CI: 4; 63), p = 0,0387.

Bezpieczeństwo

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły AEs ogółem w grupie TOFA + MTX był zbliżony do odsetka w grupie PBO + MTX – w zależności od badania wynosił od 45% do 67%; wynik metaanalizy potwierdził brak istotnych statystycznie różnic.

Ciężkie AEs (SAEs) raportowano z podobną częstością w grupach TOFA + MTX vs PBO + MTX w większości badań, z wyjątkiem *ORAL Sync*, gdzie prawdopodobieństwo wystąpienia SAEs było istotnie mniejsze w grupie TOFA + MTX: RR = 0,34 (95% CI: 0,12; 0,93), NNT = 27 (95% CI: 14; 712), p = 0,0355. Wynik metaanalizy był statystycznie nieistotny: RR = 1,03 (95% CI: 0,40; 2,64), p = 0,9518.

W żadnym z poszczególnych badań nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w częstości AEs prowadzących do przerwania leczenia. Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko przerwania leczenia z powodu AEs wskazało na istotnie większe ryzyko w grupie TOFA + MTX względem PBO + MTX: RR = 1,67 (1,02; 2,74), NNH = 46, (95% CI: 25; 403), p = 0,0423.

Częstość zarejestrowanych w badaniach **zgonów** nie różniła się istotnie między grupami TOFA + MTX a MTX.

Częstość poszczególnych AEs nie różniła się znamienne w większości badań. W wyniku przeprowadzonych metaanaliz dla porównania TOFA + MTX vs PBO + MTX wykazano znamienne więk-

sze ryzyko wystąpienia biegunki, zaparc, bólu głowy i zwiększenia aktywności ALT:

- biegunka: RR = 4,44 (95% CI: 1,41; 14,02), NNH = 37 (95% CI: 23, 95), p = 0,0195,
- zaparcia: RR = 10,39 (95% CI: 1,46; 74,16), NNH = 31 (95% CI: 20, 76), p = 0,0195,
- ból głowy: RR = 2,62 (95% CI: 1,15; 5,94), NNH = 37 (95% CI: 22, 135), p = 0,0212,
- zwiększenie aktywności ALT: RR = 3,44 (95% CI: 1,08; 11,00), NNH = 33 (95% CI: 19, 166), p = 0,0373.

TOFA mono vs PBO

Wyniki porównania TOFA mono vs PBO przedstawiono na podstawie 4 badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *Fleischman 2012*, *Kremer 2009*, *ORAL Solo (Fleischmann 2012a i Strand 2015a)* i *Tanaka 2015*. Terapię TOFA mono otrzymało łącznie 464 chorych, a PBO – 298 chorych.

Skuteczność kliniczna

TOFA mono w odniesieniu do PBO mono charakteryzował się:

- Ponad dwukrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR20: RB = 2,57 (95% CI: 2,08; 3,18), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Ponad trzykrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR50: RB = 3,63 (95% CI: 1,94; 6,77), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Ponad trzykrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR70: RB = 3,19 (95% CI: 1,89; 5,37), NNT = 9 (95% CI: 7; 14), p < 0,0001 – wynik metaanalizy;
- Znamienne większą poprawą wyniku HAQ-DI: WMD = -0,40 (95% CI: -0,62; -0,18), p = 0,0003 oraz większym prawdopodobieństwem uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-Di (\geq 0,22 i \geq 0,3 punktu): odpowiednio RB = 1,77 (95% CI: 1,17; 2,68), NNT = 4 (95% CI: 3; 11), p = 0,0070 i RB = 1,64 (95% CI: 1,29; 2,09); NNT = 5 (95% CI: 4; 9), p < 0,0001 – wyniki metaanalizy;
- Istotnie większą redukcją wartości DAS28(OB): WMD = -1,49 (95% CI: -2,66; -0,33), p = 0,0122 – wynik metaanalizy;

- Zamiennie większą redukcją wartości DAS28(CRP): WMD = -1,01 (95% CI: -1,22; -0,79), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Znamienne większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB): RB = 2,61 (95% CI: 1,23; 5,56), NNT = 18 (95% CI: 11; 67), $p = 0,0126$ – wynik metaanalizy. W przypadku oceny remisji z użyciem DAS28(CRP) wykonanej tylko w badaniu ORAL Solo, prawdopodobieństwo jej wystąpienia również było istotnie wyższe w grupie tofacetynybu: RR = 3,73 (95% CI: 1,64; 8,51), NNT = 8 (95% CI: 6; 14), $p = 0,0017$;
- Znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby – na podstawie DAS28(OB): RB = 2,38 (95% CI: 1,02; 5,56), NNT = 14 (95% CI: 8; 76), $p = 0,0461$ oraz DAS28(CRP): RB = 4,23 (95% CI: 2,10; 8,52), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$ – ORAL Solo;
- Istotnie większą redukcją aktywności choroby w skali VAS według badacza: WMD = -14,58 (95% CI: -18,75; -10,40), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Znamienne większą redukcją aktywności choroby w skali VAS według pacjenta: WMD = -16,11 (95% CI: -20,18; -12,03) $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Istotnie większą redukcją TJC: WMD: -6,17 (95% CI: -8,58; -3,77), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Istotnie większą redukcją SJC: WMD: -4,41 (95% CI: -6,06; -2,76), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Znamienne poprawę wyniku w ocenie bólu przez pacjentów na podstawie VAS: WMD = -16,87 (95% CI: -20,99; -12,76), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania umiarkowanej i dobrej odpowiedzi na leczenie wg EULAR, odpowiednio: RB = 1,45 (95% CI: 1,13; 1,86), NNT = 5 (95% CI: 3; 11), $p = 0,0037$ i RB = 7,99 (95% CI: 1,91; 33,51), NNT = 5 (95% CI: 4; 11), $p = 0,0045$ – na podstawie Kremer 2009;
- Znamienne poprawę w podskali oceniającej funkcjonowanie fizyczne chorego (PCS) i oceniającej mentalne funkcjonowanie chorego (MCS) kwestionariusza SF-36, odpowiednio WMD = 4,57 (95% CI: 3,01; 6,13), $p < 0,0001$ i WMD = 2,93 (95% CI: 1,17; 4,68), $p = 0,0011$ – wyniki metaanalizy;
- Istotną poprawą w ocenie jakości w zakresie wszystkich domen kwestionariusza SF-36 (wyniki metaanaliz):
 - Funkcjonowania fizycznego: WMD = 3,75 (95% CI: 2,05; 5,45), $p < 0,0001$,
 - Ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego: WMD = 4,69 (95% CI: 3,03; 6,34), $p < 0,0001$,
 - Odczuwania bólu: WMD = 6,21 (95% CI: 2,16; 10,25), $p = 0,0026$,
 - Ogólnego poczucia zdrowia: WMD = 2,56 (95% CI: 1,04; 4,08), $p = 0,0009$,
 - Witalności: WMD = 4,15 (95% CI: 2,44; 5,86), $p < 0,0001$,
 - Funkcjonowania socjalnego: WMD = 4,33 (95% CI: 2,46; 6,20), $p < 0,0001$,
 - Funkcjonowania emocjonalnego: WMD = 3,41 (95% CI: 1,27; 5,55), $p = 0,0018$,
 - Zdrowia psychicznego: WMD = 2,60 (95% CI: 0,83; 4,37), $p = 0,0040$.
- Znamienne poprawą w odczuwaniu zmęczenia na podstawie FACIT-F: WMD = 6,28 (95% CI: 1,34; 11,23), $p = 0,0128$ – wynik metaanalizy;
- Brakiem istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości snu na podstawie MOS (badanie ORAL Solo);
- Istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania klinicznie istotnej poprawy życia w zakresie podskali PCS: RB = 1,95 (1,37; 2,79); NNT = 3 (95% CI: 2; 5), $p = 0,0002$ i brakiem znamienych różnic w podskali MCS w przypadku tego punktu końcowego – wynik metaanalizy;
- Znamienne większym prawdopodobieństwem uzyskiwania klinicznie istotnej poprawy w ocenie następujących kategorii kwestionariusza SF-36:
 - ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF): RB = 1,62 (95% CI: 1,26; 2,08), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), $p = 0,0002$;
 - wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP): RB = 1,93 (95% CI:

- 1,48; 2,53), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$;
- oceny bólu (BP): RB = 1,69 (95% CI: 1,37; 2,09), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$;
 - ogólnego postrzegania zdrowia (GH): RB = 1,43 (95% CI: 1,12; 1,83), NNT = 8 (95% CI: 5; 21), $p = 0,0039$;
 - oceny witalności (VT): RB = 1,42 (95% CI: 1,15; 1,76), NNT = 7 (95% CI: 4; 14), $p = 0,0011$;
 - oceny funkcjonowania społecznego (SF): RB = 1,27 (95% CI: 1,06; 1,53), NNT = 9 (95% CI: 5; 32), $p = 0,0112$;
 - oceny zdrowia psychicznego: RB = 1,28 (95% CI: 1,03; 1,57), NNT = 10 (95% CI: 5; 53), $p = 0,0226$.
- częstszego uzyskiwania klinicznie istotnego zmniejszenia aktywności choroby, nasilenia dolegliwości bólowych oraz zmęczenia, odpowiednio RB = 1,51 (95% CI: 1,24; 1,85), NNT = 5 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$, RB = 1,45 (95% CI: 1,18; 1,77), NNT = 5 (95% CI: 4; 10), $p < 0,0001$ i RB = 1,36 (95% CI: 1,09; 1,69), NNT = 7 (95% CI: 4; 19), $p = 0,0031$ – na podstawie *ORAL Solo*.

Bezpieczeństwo

TOFA mono w odniesieniu do PBO mono charakteryzował się:

- Brakiem istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz tych związanych z leczeniem – odpowiednio wyniki metaanaliz i próby Kremer 2009;
- Istotnie niższym prawdopodobieństwem wystąpienia SAEs: RR = 0,27 (95% CI: 0,09; 0,77), NNH = 33 (95% CI: 18; 282), $p = 0,0145$ – wynik metaanalizy;
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu AEs.

TOFA mono vs ADA mono

Wyniki porównania TOFA mono vs ADA mono przedstawiono na podstawie 1 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *Fleischman 2012*, w którym terapię TOFA mono otrzymało łącznie 49 chorych oraz terapię ADA mono – 53 chorych.

Skuteczność kliniczna

Ponieważ w protokole tej próby, mimo wyróżnienia grupy adalimumabu, nie założono przeprowadzenia analizy porównawczej tofacetynybu z tym lekiem oraz z uwagi na małą liczebność grup obu leków, w niniejszym raporcie także odstąpiono od porównawczej oceny statystycznej tych leków, a wyniki zaprezentowano w sposób opisowy.

W badaniu *Fleischmann 2012* ACR20 stwierdzono u 59,2% chorych z grupy tofacetynybu i 35,9% pacjentów z grupy adalimumabu. Mniejszy odsetek pacjentów uzyskał ACR50 i ACR70, odpowiednio 36,7% vs 18,9% i 12,2% vs 3,8%. Remisję choroby wg DAS28(OB) osiągnęło natomiast odpowiednio 12,4% i 3,8%. Poprawa stopnia niepełnosprawności ocenianego za pomocą kwestionariusza HAQ-DI wyniosła -0,51 (SD: 0,54) w grupie TOFA 5 mg i -0,35 (SD: 0,54) w grupie adalimumabu. Zmiana podskali SF-36 oceniającej stan fizyczny pacjentów wynosiła odpowiednio 7,0 i 3,9. Dodatkowo zaznaczono, że w żadnej z analizowanych grup nie stwierdzono istotnej poprawy w punktacji podskali oceniającej mentalne funkcjonowanie chorego.

Bezpieczeństwo

W badaniu chorych z grupy ADA po 12 tygodniach terapii mieli zmienianą terapię na TOFA. Autorzy badania podali wyniki oceny bezpieczeństwa dla ADA z okresu 12 tygodni (czyli przed zmianą interwencji). Natomiast dla TOFA przedstawili wyniki z końca obserwacji – po 24 tygodniach leczenia. W związku z takim sposobem prezentacji danych (z różnych okresów stosowania leków) w raporcie odstąpiono od statystycznej oceny wyników. Ponadto w protokole tej próby, mimo wyróżnienia grupy adalimumabu, nie założono przeprowadzenia analizy porównawczej tofacetynybu z tym lekiem, a liczebność grup obu leków była niewielka – również potwierdza to zasadność przedstawienia jedynie opisowej analizy wyników.

Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u ponad 50% chorych w obu grupach. Ciężkie lub poważne AEs raportowano u pojedynczych pacjentów, a przerywanie leczenia z powodu AEs u kilku procent.

TOFA (mono lub z MTX) vs ADA + MTX

Dane pochodzą z dwóch badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *ORAL Strategy (Fleischmann 2017)* i *ORAL Standard (Strand 2016, van Vollenhoven 2012)*. W obydwu wyniki analizy skuteczności dostępne były dla TOFA i ADA z okresu 12 miesięcy obserwacji. Natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa, dla pierwszego z nich wyniki prezentowane są dla całego okresu obserwacji (12 miesięcy), natomiast w drugim badaniu wykorzystano dane z okresu pierwszych 3 miesięcy. Wynikało to ze sposobu prezentacji danych – w publikacji podano dane o poszczególnych AEs, które wystąpiły w okresie 0-3 miesięcy, 3-6 miesięcy i 6-12 miesięcy.

Skuteczność kliniczna

TOFA + MTX w odniesieniu do ADA + MTX charakteryzował się:

- Zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 – brak istotnych różnic w wynikach metaanaliz;
- Zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania klinicznie istotnej poprawy w HAQ-DI – brak istotnych różnic w wynikach metaanaliz oraz zbliżoną średnią poprawą HAQ-DI – brak istotnej różnicy w wynikach pojedynczego badania (*ORAL Standard*);
- Zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB) – brak istotnej różnicy w wynikach metaanalizy oraz zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby wg DAS28(CRP), SDAI, CDAI i ACR-EULAR (definicja Boole'a) – brak istotnych różnic w wynikach pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby (LDA) wg kryteriów SDAI, CDAI, DAS28(OB) i DAS28(CRP) – brak istotnych różnic w wynikach pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Zbliżoną średnią zmianą aktywności choroby ocenianej w skalach DAS28(OB), DAS28(CRP), SDAI i CDAI – na podstawie jakościowej analizy wyników pojedynczych badań (*ORAL Strategy* i *ORAL Standard*);

- Wyższą średnią zmianą (poprawą) jakości życia (SF-36) po 3 mies. leczenia:
 - w skali funkcjonowania fizycznego (SF-36 PCS), MD = 1,55 (95% CI: 0,11; 2,99) pkt;
 - w skali funkcjonowania psychicznego (SF-36 MCS), MD = 2,71 (95% CI: 0,89; 4,53) pkt;
 oraz dla każdej z podskal oceniających:
 - ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (PF): MD = 2,03 (95% CI: 0,33; 3,73), p = 0,0196,
 - wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP): MD = 1,85 (95% CI: 0,13; 3,57), p = 0,0349,
 - ból (BP): MD = 2,11 (95% CI: 0,39; 3,83), p = 0,0161,
 - ogólne postrzeganie zdrowia (GH): MD = 1,45 (95% CI: 0,02; 2,88), p = 0,0465,
 - witalność (VT): MD = 1,86 (95% CI: 0,18; 3,54), p = 0,0297,
 - funkcjonowanie społeczne (SF): MD = 3,54 (95% CI: 1,67; 5,41), p = 0,0002,
 - wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE): MD = 2,86 (95% CI: 0,68; 5,04), p = 0,0100,
 - zdrowie psychiczne (MH): MD = 1,90 (95% CI: 0,11; 3,69), p = 0,0373;
 Różnice były istotne statystycznie, ale ich wielkość nie osiągnęła minimalnej klinicznie istotnej granicy – wyniki pojedynczego badania (*ORAL Standard*);
- Zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia (SF-36), zmniejszenia ogólnej oceny aktywności choroby wg pacjenta, bólu, zmęczenia (FACIT-F) oraz zbliżoną średnią zmianą oceny aktywności choroby wg pacjenta, bólu i zmęczenia (FACIT-F) – brak istotnych różnic w wynikach pojedynczego badania (*ORAL Standard*).

TOFA mono w odniesieniu do ADA + MTX charakteryzował się:

- Brakiem znamienych różnic w ACR50, ale nie spełnione zostało założone kryterium równoważnej skuteczności wyrażonej prawdopodobieństwem uzyskania ACR50 po 6 mies. leczenia; RD = -5,5% (98% CI: -14,0%; 3,0%), założona dolna granica 98% CI < -13,0% – wynik pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);

- Brakiem istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi ACR20 i ACR70, odpowiednio dla TOFA mono i ADA + MTX: po 6 mies. 64,8% vs 71,0% i 18,2% vs 20,7%, a po 12 mies. 61,7% vs 67,6% i 21,1% vs 25,9% – wynik pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Istotnie niższym prawdopodobieństwem uzyskania remisji w ocenie wg:
 - DAS28(OB) w 12. mies.: RB = 0,65 (95% CI: 0,46; 0,94); NNH = 17 (95% CI: 10; 101), p = 0,0202;
 - DAS28(CRP) w 6. i 12. mies.: odpowiednio RB = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,97); NNH = 15 (95% CI: 8; 121), p = 0,0274 i RB = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85); NNH = 9 (95% CI: 6; 21), p = 0,0007;
 - wyniki pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Brakiem istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania remisji w ocenie wg SDAI, CDAI i ACR-EULAR w 6. i 12. mies. oraz wg DAS28(OB) w 6. mies.;
- Niższym prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby w ocenie wg:
 - SDAI w 12. mies.: RB = 0,83 (95% CI: 0,72; 0,96); NNH = 12 (95% CI: 7; 56), p = 0,0147;
 - CDAI w 12. mies.: RB = 0,86 (95% CI: 0,74; 1,00); NNH = 14 (95% CI: 7; 422), p = 0,0441;
 - DAS28(OB) w 6. i 12. mies.: odpowiednio RB = 0,75 (95% CI: 0,58; 0,97); NNH = 15 (95% CI: 8; 115), p = 0,0263 i RB = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,86); NNH = 10 (95% CI: 6; 24), p = 0,0013;
 - DAS28(CRP) w 12. mies.: RB = 0,79 (95% CI: 0,67; 0,92); NNH = 9 (95% CI: 6; 24), p = 0,0020;
 - wyniki pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Brakiem istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania niskiej aktywności choroby w ocenie wg SDAI, CDAI i DAS28(CRP) w 6. mies. – wyniki pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy w skali HAQ-DI – brak istotnych różnic w wynikach pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);

- Liczbowo mniejszymi średnimi zmianami oceny aktywności choroby w skalach SDAI, CDAI, DAS28(OB) i DAS28(CRP) – analiza jakościowa wyników pojedynczego badania (*ORAL Strategy*).

Bezpieczeństwo

AEs ogółem odnotowano u ponad połowy chorych w obu badaniach, z podobną częstością w każdej z grup. Ciężkie AEs, podobnie jak przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs, nie przekroczyły częstości 10% w żadnej z grup obu badań. W obu badaniach odnotowano po 2 zgony: w *ORAL Standard* po jednym w każdej z grup, w *ORAL Strategy* – obydwu w grupie TOFA mono.

W badaniu *ORAL Standard* stwierdzono 3 przypadki poważnych zakażeń, wszystkie w grupie TOFA + MTX, natomiast w *ORAL Strategy* poważne zakażenia raportowano u ≤ 3% chorych w każdej z grup. AEs specjalnego znaczenia (takie jak półpasiec, gruźlica, MACE i nowotwory) występowały rzadko (≤ 2% chorych) i bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Ogółem częstość poszczególnych AEs nie przekroczyła 10% w żadnej z grup obu badań.

W badaniu *ORAL Strategy* zmiany wartości parametrów laboratoryjnych były porównywalne dla TOFA + MTX i ADA + MTX, natomiast w grupie TOFA mono zdarzenia niepożądane związane z taką oceną występowały zmiennie rzadziej. Z kolei w badaniu *ORAL Standard* w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia w grupie TOFA + MTX obserwowano istotnie statystycznie większe zmiany w porównaniu do grupy ADA + MTX, które dotyczyły spadku liczby neutrofilii oraz zwiększenia stężenia hemoglobiny, zawartości LDL i HDL, a także stężenia kreatyniny w surowicy.

TOFA vs leki biologiczne – porównanie pośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna tofacytynibu

Do analizy skuteczności praktycznej włączono 1 badanie obserwacyjne typu *pretest-posttest*: *Iwamoto 2017* (N=70; NICE: 6/8). W 24-tygodniowym okresie obserwacji, w kohorcie chorych na RZS o średnio umiarkowanej aktywności choroby, w większości wykazujących oporność na leczenie MTX i w większości (70%) po uprzednim leczeniu bDMARDs zastosowanie tofacytynibu związane było z następującymi, statystycznie istotnymi zmianami względem wartości wyjściowych:

- zmniejszenie średniej aktywności choroby w skali DAS28(OB): 3,53 (SD: 1,17) vs 5,04 (SD: 1,33), $p < 0,0001$; istotną redukcję obserwowano już po 4 tyg. leczenia i efekt został utrzymany w całym okresie obserwacji; efekt był istotny statystycznie zarówno u chorych jednocześnie leczonych, jak i nieleczonych metotreksatem oraz zarówno u chorych leczonych tofacytynibem po uprzednim niepowodzeniu terapii tocilizumabem, jak i u nieleczonych wcześniej tocilizumabem;
- zmniejszenie przeciętnego (mediana) stopnia niesprawności pacjentów w skali HAQ-DI: 0,1 (0–0,88) vs 0,3 (0–1,0), $p < 0,05$;
- remisja objawów RZS u 21,4%, 26,1% i 20,3% pacjentów, odpowiednio w skalach DAS28(OB), SDAI i CDAI ($p < 0,05$); efekt obserwowany także w subpopulacjach obciążonych gorszym rokowaniem, tj. nieotrzymujących jednoczesnego

leczenia metotreksatem (22,7%) lub po nieskutecznym leczeniu tocilizumabem (25,0%);

- zwiększenie odsetka chorych z aktywnością choroby nie przekraczającą niskiej (LDA lub remisja) w skalach DAS28(OB), SDAI i CDAI ($p < 0,05$).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa tofacytynibu

Zakres analizy bezpieczeństwa dostosowano, zgodnie z Wytycznymi HTA do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej (AOTMiT 2016, s. 26-27). Ponieważ oceniana technologia medyczna polega na stosowaniu innowacyjnej substancji czynnej, o nowym mechanizmie działania w znacznej populacji chorych (choroba często występująca), za zasadne uznano poszerzenie zakresu oceny bezpieczeństwa poza badania RCT włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych. W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano także pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawkach innych, niż zarejestrowane – co zwiększa liczebność populacji eksponowanej na lek oraz umożliwia ocenę zależności przyczynowo-skutkowych na podstawie związku (lub braku związku) występowania danego AE od zastosowanej dawki tofacytynibu.

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 18 dodatkowych badań: (1) 7 badań pierwotnych, ukierunkowanych na precyzyjną ocenę ryzyka określonych AEs w dużej populacji chorych na RZS leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych (Cohen 2014, Winthrop 2014, Winthrop 2016, Curtis 2016a, Charles-Schoeman 2016, Cohen 2017 i Curtis 2017); (2) 5 pierwotnych badań oceniających bezpieczeństwo tofacytynibu w rzeczywistej praktyce klinicznej (Chen 2017, Lim 2017, Curtis 2016b, Xie 2016, Iwamoto 2017) – w tym 2 względem bDMARDs oraz (3) 6 przeglądów systematycznych z metaanalizą, których celem była ocena bezpieczeństwa tofacytynibu lub tofacytynibu i bDMARDs (Maneiro 2017, Tarp 2017, Strand 2015, Souto 2015, Souto 2014, Salgado 2014). Wszystkie wymienione badania opublikowano w latach 2014-2017.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa pozwoliła na precyzyjne oszacowanie współczynników ryzyka

zgonu, SAEs (w tym ciężkich zakażeń), zakażeń – w tym oportunistycznych, nowotworów złośliwych, zdarzeń sercowo-naczyniowych i perforacji przewodu pokarmowego u chorych na RZS leczonych tofacytynibem. Ze zgromadzonych danych wynika, że częstość poszczególnych AEs zasadniczo jest zbliżona do częstości raportowanych dla obecnie refundowanych bDMARDs. Wyjątkiem jest zwiększone ryzyko półpaśca, które wykazuje silne zróżnicowanie regionalne i dotyczy przede wszystkim Azji. Najczęściej występującym u leczonych tofacytynibem zakażeniem oportunistycznym była gruźlica, jednak większość przypadków wystąpiła poza Europą, w regionach o wysokiej zachorowalności w populacji ogólnej. Ponadto tofacytynib (a także tocilizumab) powodował umiarkowane zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL i HDL, czemu nie towarzyszył jednak wzrost częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych (współczynnik zapadalności dla MACE był niski i nie wzrastał z rosnącą ekspozycją na tofacytynib).

Wnioski

Xeljanz (tofacytynib), jest silnym, selektywnym syntetycznym inhibitorem kinaz z rodziny JAK i poprzez swoje działanie moduluje odpowiedź immunologiczną i zapalną. Istotną zaletą tofacytynibu jest doustna droga jego stosowania, co stanowi znaczącą korzyść dla pacjentów w terapii przewlekłej, pozwalając uniknąć wstrzyknięć oraz konieczności przechowywania leku w lodówce. Odmienne mechanizmy działania otwierają nowe możliwości terapeutyczne dla chorych z agresywnym przebiegiem reumatoidalnego zapalenia stawów, po nieskuteczności klasycznych DMARDs oraz w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na obecnie refundowane leki biologiczne lub jej utraty. W licznych i wiarygodnych badaniach z randomizacją i zaślepieniem wykazano wyższą skuteczność kliniczną tofacytynibu w porównaniu do placebo i klasycznych DMARDs, zarówno w skojarzeniu z metotreksatem, jak i w monoterapii, u pacjentów, u których wystąpiła nieskuteczność leczenia klasycznymi oraz biologicznymi DMARDs. W przypadku porównania z lekami biologicznymi, bezpośrednia ocena możliwa była tylko w odniesieniu do adalimumabu, gdzie stwierdzono podobną sku-

teczność tofacytynibu. Porównanie z pozostałymi lekami biologicznymi wymagało stworzenia szerokiej sieci metaanalizy sieciowej, w której wykazano podobną i nie mniejszą skuteczność tofacytynibu versus leki biologiczne aktualnie refundowane w ramach programu lekowego, oraz porównywalne bezpieczeństwo. Potwierdzają to wyniki poszerzo-

nej analizy bezpieczeństwa obejmującej wyczerpujące dane w wieloletnim okresie obserwacji obejmujące dziesiątki tysięcy pacjento-lat terapii – profil AEs dla tofacytynibu u chorych na RZS nie odbiega od bezpieczeństwa leków biologicznych obecnie refundowanych w tym wskazaniu.

Wykaz skrótów

ABA	abatacept
ACCP	przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi; autoprzeciwciała anty-CCP, aCCP (z ang. <i>Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Autoantibodies</i>)
ADA	adalimumab
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
aIRR	skorygowany iloraz częstości; skorygowany iloraz współczynników zapadalności (ang. <i>adjusted Incidence Rate Ratio</i>)
ANA	anakinra
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUR	auranofina (z ang. <i>auranofine</i>)
AZA	azatiopryna
b/tsDMARDs	DMARDs biologiczne lub syntetyczne-celowane - grupa obejmująca bDMARDs i tofacetynil (ang. <i>biological and targeted synthetic DMARDs</i>)
BCC	rak podstawnokomórkowy skóry (ang. <i>Basal Cell Carcinoma</i>)
bd.	brak danych
bDMARDs	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
BID	dwa razy dziennie
CDAI	kliniczny wskaźnik aktywności choroby (z ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i>) – identyczny jak SDAI, tylko nie uwzględniający CRP
CER	certolizumab
CHF	zastoinowa niewydolność serca (ang. <i>Congestive Heart Failure</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CQ	chlorochina
crIR	surowy współczynnik zapadalności (ang. <i>crude incidence rate</i>)
CRP	białko C-reaktywne (z ang. <i>C-reactive protein</i>)
csDMARDs	syntetyczne klasyczne (konwencjonalne, tradycyjne) leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
CYC	cyklofosfamid
DAS28(CRP)	wskaźnik aktywności choroby (z ang. <i>Disease Activity Score</i>), uwzględniający stan 28 stawów i CRP (z ang. <i>C-reactive protein</i>)
DAS28(OB)	wskaźnik aktywności choroby (z ang. <i>Disease Activity Score</i>), uwzględniający stan 28 stawów i OB (z ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>); DAS28-ESR
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DMARD-IR	niewystarczająca odpowiedź/niepowodzenie stosowania DMARDs (z ang. <i>DMARD Inadequate Response</i>)
DMARDs	leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
EAER	częstość zdarzeń skorygowana stopniem ekspozycji (ang. <i>exposure-adjusted event rate</i>); EAER jest szacowana bez cenzorowania obserwacji w momencie wystąpienia ocenianego zdarzenia (w przeciwieństwie do CrIR)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)

ETN	etanercept
FA	kwask foliowy (z ang. <i>folic acid</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GDP	preparat ze złota (z ang. <i>gold preparation</i>)
GGN	górną granicę normy
GGTP	gamma-glutylotranspeptydaza
GI	żołądkowo-jelitowe; żołądka i jelit (ang. <i>gastrointestinal</i>)
GIP	perforacja przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal perforation</i>)
GKS	glikokortykosteroidy lub kortykosteroidy
GOL	golimumab
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAQ-DI	kwestionariusz oceny stanu zdrowia; wyznaczany na jego podstawie wskaźnik niepełnosprawności (z ang. <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCQ	hydroksychlorochina
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HDL-C	cholesterol HDL
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HZ	półpasiec (ang. <i>herpes zoster</i>)
IMID	choroby zapalne immunologicznie zależne (ang. <i>Immune-Mediated Inflammatory Diseases</i>)
INF	infliksymab
IRR	iloraz częstości; iloraz współczynników zapadalności (ang. <i>Incidence Rate Ratio</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i>)
IVRS	interaktywny system głosowy (z ang. <i>interactive voice response system</i>)
JNC7	<i>Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i>
LDA	niska aktywność choroby (ang. <i>low disease activity</i>)
LDL-C	cholesterol LDL
LEF	leflunomid
I-GIP	perforacja dolnego odcinka przewodu pokarmowego (ang. <i>lower gastrointestinal perforation</i>)
LOCF	imputacja danych ostatnią dostępną obserwacją (z ang. <i>last observation carried forward</i>)
LTE	fazy wydłużone badań klinicznych (ang. <i>Long-Term Extension studies</i>)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MACE	poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>)
MCS	podskala formularza SF-36 oceniająca mentalne funkcjonowanie chorego (z ang. <i>Mental Component Summary</i>)
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MIN	minocyklina (z ang. <i>minocycline</i>)

mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>modified Intention to treat</i>)
MMF	kwas mykofenolowy
MTX	metotreksat
MTX-IR	niewystarczająca odpowiedź/niepowodzenie stosowania metotreksatu (z ang. <i>MTX Inadequate Response</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
ND	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NMSC	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (ang. <i>non-melanoma skin cancers</i>)
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy korzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
non-TNFi	inhibitory inne niż czynnika martwicy nowotworu (z ang. <i>non-TNF inhibitors</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NRI	imputacja danych polegająca na tym, że u pacjentów nieodpowiadających na leczenie w określonym w badaniach w punkcie czasowym w każdym kolejnym pomiarze zakładano brak odpowiedzi (z ang. <i>non-responder imputation</i>)
NS	nieistotne statystycznie
NSAIDs	niesteroidowe leki przeciwzapalne (z ang. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>)
OB	odczyn Biernackiego, wskaźnik opadania erytrocytów
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatology</i>
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	punkt procentowy
PCS	podskala formularza SF-36 oceniająca fizyczne funkcjonowanie chorego (z ang. <i>Physical Component Summary</i>)
PCORI	<i>Patient Centered Outcomes Research Institute</i>
PEN	penicylamina (z ang. <i>Penicillamine</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKi	inhibitory kinazy białkowej (ang. <i>protein kinase inhibitors</i>)
PROs	wyniki zgłaszane przez pacjentów (z ang. <i>patient-reported outcomes</i>)
PS	przeгляд systematyczny
PSL	prednizolon (z ang. <i>Prednisolone</i>)
P-Y	liczba pacjento-lat terapii (ang. <i>patient-years</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RtR	stosunek częstości (z ang. <i>Rate Ratio</i>)
RTX	rytuksymab

RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SAEs	ciężkie działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SCC	rak kolczystokomórkowy skóry (ang. <i>Squamous Cell Carcinoma</i>)
SD	odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SDAI	uproszczony wskaźnik aktywności choroby (z ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Result</i>
SIE	ciężkie zakażenia (ang. <i>serious infection events</i>)
SIR	standaryzowany współczynnik zapadalności (ang. <i>Standardised Incidence Ratio</i>)
SJC	liczby obrzękniętych stawów (a ang. <i>swollen joint count</i>)
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. <i>Standardized Mean Difference</i>)
SSZ	sulfasalazyna
TB	gruźlica (ang. <i>tuberculosis</i>)
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TEAEs	zdarzenia niepożądane odnotowano w trakcie leczenia (z ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TG	trójglicerydy
TJC	liczby bolących/wrażliwych stawów (z ang. <i>tender/painful joint count</i>)
TNFi	inhibitory czynnika martwicy nowotworu (z ang. <i>TNF inhibitors</i>)
TOC	tocilizumab
TOFA	tofacytynib
TOFA 10 mg/TOFA 10/tofacytynib w dawce 10 mg	tofacytynib 10 mg BID; w treści raportu przy opisie dawki tofacytynibu tylko w rozdziałach opisujących interwencję precyzowano liczbę podań na dzień - w pozostałych opisywano tylko dawkę, która w domyśle oznaczała podanie BID (chyba, że zaznaczono inaczej)
TOFA 5 mg/TOFA 5/tofacytynib w dawce 5 mg	tofacytynib 5 mg BID; w treści raportu przy opisie dawki tofacytynibu tylko w rozdziałach opisujących interwencję precyzowano liczbę podań na dzień - w pozostałych opisywano tylko dawkę, która w domyśle oznaczała podanie BID (chyba, że zaznaczono inaczej)
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>treatment-related adverse events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
ZO	zakażenia oportunistyczne
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu (TOFA) (Xeljanz®) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS),

1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (P.K., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu

rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia dla tofacytynibu objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Dodatkowo strategia objęła także inne zdefiniowane leki biologiczne stosowane w leczeniu RZS o przebiegu agresywnym, celem stworzenia sieci porównania pośredniego (w tym przypadku jednak zastosowano ograniczenie na typ badania).

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu (rozdział 3.9.).

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	tofacitinib[all]
2	etanercept[all]
3	adalimumab[all]
4	infliximab[all]
5	tocilizumab[all]
6	golimumab[all]
7	certolizumab[all]

Nr	Kwerendy
8	rituximab[all]
9	rheumatoid arthritis[all]
10	(#1 AND #9)
11	(#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
12	(#9 AND #11)
13	randomized controlled trial[pt]
14	random allocation[mh]
15	random*[tiab]
16	controlled[tiab]
17	(#13 OR #14 OR #15 OR #16)
18	(#12 AND #17)
19	(#10 OR #18)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	tofacitinib AND [embase]/lim
2	etanercept AND [embase]/lim
3	adalimumab AND [embase]/lim
4	infliximab AND [embase]/lim
5	tocilizumab AND [embase]/lim
6	golimumab AND [embase]/lim
7	certolizumab AND [embase]/lim
8	rituximab AND [embase]/lim
9	'rheumatoid arthritis'/de AND [embase]/lim
10	#1 AND #9
11	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
12	#9 AND #11
13	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
14	randomization:de AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
15	random*:ab,ti AND [embase]/lim
16	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16
18	#12 AND #17
19	#10 OR #18

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	tofacitinib in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	etanercept in Trials
3	adalimumab in Trials
4	infliximab in Trials
5	tocilizumab in Trials
6	golimumab in Trials
7	certolizumab in Trials
8	rituximab in Trials
9	rheumatoid arthritis in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
10	#1 and #9 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
11	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 in Trials
12	#9 and #11 in Trials
13	#10 or #12

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 31 sierpnia 2017 r.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2017*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja (P, z ang. <i>population</i>)	Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), [Redacted text]
Interwencja (I, z ang. <i>intervention</i>)	Tofacytynib , doustnie w dawce zgodnej z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz zaleceniami EULAR/ACR: 5 mg BID (2 razy dziennie), w skojarzeniu z metotrekساتem lub w monoterapii.
Komparatory (C, z ang. <i>comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • placebo • metotreksat (MTX) • adalimumab – dawkowanie 40 mg sc co 2 tyg. (q2w) ± MTX/SSZ/LEF • certolizumab pegol – dawka nasycająca 400 mg (200 mg sc × 2) w tyg. 0, 2 i 4; dawka podtrzymująca 200 mg sc co 2 tyg. (lub 400 mg sc co 4 tyg.) ± MTX/SSZ/LEF • etanercept – 25 mg sc 2 × tyg. lub 50 mg sc 1 × tyg. ± MTX/SSZ/LEF • golimumab – 50 mg sc 1 × mies. + MTX • infliksymab – 3 mg/kg mc. iv w tyg. 0, 2 i 6, potem co 8 tyg. + MTX • tocilizumab – 8 mg/kg mc. iv co 4 tyg. ± MTX/SSZ/LEF • rytuksymab – 1000 mg iv w tyg. 0 i 2 (1 cykl); kolejny cykl można rozważyć po 24 tyg. od zakończenia + MTX (tylko w populacji po nieskuteczności leków biologicznych)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>outcome</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • odpowiedź na leczenie wg ACR (ACR20, 50 i 70), • aktywność choroby DAS28 (lub uproszczone skale SDAI, CDAI), • częstość remisji i niskiej aktywności choroby, • ogólna ocena aktywności choroby w ocenie lekarza i pacjenta, • liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, • ocena bólu przez pacjenta, • ogólnoustrojowe markery stanu zapalnego: OB., CRP, • ocena niepełnosprawności/wydolności czynnościowej HAQ-DI, • jakość życia oceniana w kwestionariuszach (EQ-5D, SF-36), oraz specyficznych kwestionariuszy dotyczących objawów FACIT-F, MOS-Sleep • ocena progresji zmian radiologicznych, • bezpieczeństwo.
Rodzaj włączonych badań (S, z ang. <i>study</i>)	Tofacytynib: Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej; Leki biologiczne – porównanie pośrednie: Pełnotekstowe badania kliniczne z randomizacją, porównujące wskazane leki biologiczne między sobą lub ze wspólnym kopro-

Parametr	Kryteria włączenia
	tem – placebo i/lub klasycznymi DMARDs, zawierające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań dla tofacytynibu nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa tofacytynibu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów dotyczących skuteczności klinicznej tofacytynibu wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2016 i później. W przypadku przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo tofacytynibu, celem szerokiej oceny, nie wprowadzono odcięcia daty publikacji.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (Shea 2007, Shea 2009), której wynik w zakresie 0-3 punktów oznacza prace niskiej jakości, 4-7 punktów prace umiarkowanej jakości, a w zakresie 9-11 punktów – wysokiej jakości (Sharif 2013). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały tofacytynib w populacji chorych na RZS. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych i metaanaliz zbiorczo analizujących wyniki prób klinicznych i badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono zidentyfikowane obszary niepewności dotyczące bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu, dotyczące oceny ryzyka: zakażeń ciężkich i oportunistycznych, nowotworów złośliwych, chłoniaka, perforacji przewodu pokarmowego, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i zmiany profilu stężeń lipidów oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy [REDAKTOR] za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby [REDAKTOR]. Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy [REDAKTOR]. Wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby ([REDAKTOR]) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według

wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMIT (AOTMIT 2016).

1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *mixed treatment comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliz-

za sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Dla pozostałych punktów końcowych (dychotomicznych lub ciągłych) wykorzystano standardowe modele zalecane przez NICE, opisane w dokumencie dostępnym na stronie internetowej Uniwersytetu Bristol (Dias 2014). Model dla danych ciągłych przyjmuje jako wartości wejściowe średnie miary efektu wraz z ich błędem standardowym, natomiast model dla danych dychotomicznych – liczbę zdarzeń w danej grupie oraz całkowitą liczbę pacjentów. Oba modele uwzględniały korekty dla badań wieloramiennych. Wynikiem modelu dla danych ciągłych była uśredniona różnica średnich między danymi interwencjami wraz z bayesowskim przedziałem wiarygodności (MD 95% CrI), natomiast dla modelu danych dychotomicznych – uśredniony iloraz szans (OR) wraz z bayesowskim przedziałem wiarygodności.

Wspomniane modele implementowano w programie WinBUGS, wersja 1.4.3 (Medical Research Council Biostatistics Unit, Cambridge, UK, Lunn 2000). Parametry modelu szacowane są metodą łańcuchów Markova Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 150 000 powtórzeń (pierwsze 50 000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne). Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach – wykorzystując model efektów stałych (*fixed*), oraz model efektów losowych (*random*). Dodatkowo, oceniano również parametr DIC (ang. *Deviance Information Criteria*, przy pomocy mechanizmu zaimplementowanego w programie WinBUGS), który pozwala ocenić stopień dopasowania danego modelu do analizowanych danych – model lepiej dopasowuje dane w przypadku niższej war-

tości tego parametru (*Dias 2014*). Dane dla modelu lepiej dopasowującego dane przedstawiono dodatkowo na wykresach podsumowujących wyniki danego punktu końcowego.

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ponieważ w niniejszej analizie strategia wyszukiwania nie zawierała ograniczeń na rodzaj badania, służyła także do identyfikacji opracowań wtórnych. W ramach niniejszej analizy uwzględniano opracowania wtórne będące przeglądami systematycznymi, w których odnaleziono informacje na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii tofacytynibem (TOFA) w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem w populacji chorych na RZS, [REDACTED].

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1806 opracowań wtórnych, które przeanalizowano w postaci tytułów i streszczeń. Spośród tych rekordów, do dalszej analizy wybrano 38 i ostatecznie wykluczono 28 z nich, uwzględniając w opisie 16 przeglądów systematycznych (jeden zidentyfikowany w wyniku przeglądu referencji, dotyczący bezpieczeństwa – ryzyka gruźlicy):

- cztery opracowania z 2017 roku: *Bergrath 2017, Singh 2017, Park 2017, Wells 2017*,
 - sześć opracowań opublikowanych w 2016 roku: *Hazlewood 2016, Hazlewood 2016a, Lee 2016, Singh 2016, Singh 2016a, Vieira 2016*;
- oraz
- sześć przeglądów systematycznych dotyczących oceny bezpieczeństwa tofacytynibu: *Maneiro 2017, Salgado 2014, Souto 2014, Souto 2015, Strand 2015b, Tarp 2017* – opis przedstawiono w rozdziale dotyczącym poszerzonej analizy bezpieczeństwa tofacytynibu (rozdział 1.9.).

Przyczyny wykluczenia poszczególnych rekordów przedstawiono w załączniku (rozdział 3.8.).

Cztery przeglądy systematyczne (PS) przedstawiające analizę skuteczności wybranych terapii dotyczyły przede wszystkim populacji po niezadowolającej odpowiedzi na leczenie/po niepowodzeniu leczenia MTX lub MTX i innymi klasycznymi DMARDs (MTX-IR lub MTX-IR/DMARDs-IR) – *Bergrath 2017, Lee 2016, Singh 2016, Singh 2016a*. W dwóch PS uwzględniano populację mieszaną: zarówno MTX-IR/DMARDs-IR jak i MTX-naive, czyli chorych nieleczonych wcześniej MTX – *Hazlewood 2016, Hazlewood 2016a*. [REDACTED]

(Tabela 5). Trzy przeglądy prezentowały wyniki terapii dla populacji nieskutecznie leczonej inhibitarami TNF alfa (TNFi-IR) lub innymi lekami biologicznymi (bDMARDs) – *Singh 2017, Vieira 2016, Wells 2017*. W próbie *Park 2017* uwzględniono chorych albo po niepowodzeniu bDMARDs, albo po niepowodzeniu klasycznych DMARDs – [REDACTED]

W populacji MTX-IR/DMARDs-IR wynik metaanalizy danych wskazywał na lepszą skuteczność leczenia terapii skojarzonych – MTX + csDMARDs oraz MTX + bDMARDs, w stosunku do monoterapii MTX.

Analiza częstości występowania AEs, dla porównania terapii bDMARDs + MTX lub TOFA + MTX vs doustny MTX przeważnie wykazała brak istotnych statystycznie różnic, z wyjątkiem terapii skojarzonej TOC + MTX, gdzie ryzyko przerwania leczenia z powodu AEs było wyższe (OR = 1,71 (95% CrI: 1,01; 2,84) w porównaniu do MTX mono p.o. (*Hazlewood 2016a*). W przeglądzie *Park 2017*, ukierunkowanym na ocenę ryzyka przerwania terapii podczas leczenia tofacetynybem oraz bDMARDs, nie stwierdzono istotnych różnic między tofacetynybem a pozostałymi interwencjami w ryzyku przerwania leczenia w populacji po nieskuteczności csDMARDs, natomiast w podgrupie po nieskuteczności leków biologicznych, częstość przerwania leczenia była znamienne niższa dla TNFi ocenianych łącznie, oraz rytuksymabu, w porównaniu do tofacetynybu. Autorzy jednak wnioskuje, że pomimo tych różnic, częstość przerwania z powodu AEs lub braku skuteczności w przypadku tofacetynybu była porównywalna do leków biologicznych.

Porównując ze sobą terapie bDMARDs i TOFA pod kątem skuteczności i częstości przerywania leczenia z powodu AEs, najczęściej nie uzyskiwano istotnych statystycznie różnic, z nielicznymi wyjątkami, np. dla populacji TNFi-IR TOC vs TOFA: ACR20; OR = 2,74 (95% CrI: 1,26; 6,27); natomiast w ocenie bezpieczeństwa lepiej wypadł TOFA w porównaniu z innymi bDMARDs (*Lee 2016*).

Zbiorcze porównanie TOFA vs TNFi wykazuje wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR20 w populacji leczonej za pomocą TOFA (*Singh 2016*). Odnotowano także wyższą szansę występowania SAEs w populacji leczonej bDMARDs w skojarzeniu z MTX jak i TOFA w skojarzeniu MTX w porównaniu do TOFA mono, jednak brak danych o istotności statystycznej tych wyników (*Singh 2016*).

Średnia ocena metodologicznej jakości włączonych przeglądów systematycznych według skali AMSTAR wyniosła 7,6. W przeglądach systematycznych nie włączono badań spełniających kryteria selekcji do raportu, które nie zostałyby zidentyfikowane.

Tabela 5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do raportu.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Bergrath 2017	Porównanie TOFA z leczeniem biologicznym u chorych na RZS z niepowodzeniem csDMARDs – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	Zgłoszono konflikt interesów; Badanie było finansowane przez Pfizer Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny: Wyszukiwanie w bazach Pubmed, Embase, Cochrane (do stycznia 2015), przeszukano abstrakty konferencji towarzystw naukowych. • Nie zastosowano ograniczeń czasowych w bazach danych; dla doniesień konferencyjnych wprowadzono ograniczenie lat 2012-2014. • Włączano tylko publikacje w języku angielskim. • Oceniana interwencja: TOFA w monoterapii lub skojarzeniu z MTX lub csDMARDs • Komparator: bDMARDs w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARD • Oceniana populacja: chorzy na RZS, DMARDs-IR • Punktacja AMSTAR: 8/11 	Liczba włączonych badań dla poszczeg. interwencji: TOFA: 6, TOC: 9, ADA: 10, ETN: 8, INF: 4, GOL: 4, CER: 5, ponadto w PS włączano badania dla ABA, ANA, BAR, SIR, SEC i SAR (nie stanowiące komparatorów w raporcie).	<p>W metaanalizie sieciowej wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOFA mono vs TOC, CER, ETN ADA, PBO – porównywalna skuteczność na podstawie wyniku ACR20, ACR50, ACR70 i zakończenia leczenia z powodu AEs – brak istotnych statystycznie różnic, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> – ACR50, vs PBO: OR = 5,06 (95% CI: 1,25; 20,37), na korzyść TOFA – wycofanie z pow. AEs, vs ADA: OR = 0,05 (0,01; 0,51), na korzyść TOFA • TOFA + csDMARDs vs GOL, TOC, CER, INF, ETN, ADA – porównywalna skuteczność na podstawie wyniku ACR20, ACR50, ACR70 i zakończenia leczenia z powodu AEs – brak istotnych statystycznie różnic, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> – ACR70, vs CER: OR = 59,16 (95% CI: 2,70; +inf), na korzyść TOFA • TOFA + cs DMARDs vs PBO (monoterapia) – istotnie lepszy w ACR20, ACR50, ACR70; wycofanie z pow. AEs – brak istotnych różnic • TOFA +MTX vs vs GOL, TOC, CER, INF, ETN, ADA – porównywalna skuteczność na podstawie wyniku ACR20, ACR50, ACR70 i zakończenia leczenia z powodu AEs – brak istotnych statystycznie różnic, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> – ACR70, vs CER: OR = 53,28 (95% CI: 2,66; +inf), na korzyść TOFA • TOFA + csDMARDs vs PBO + csDMARDs – istotnie lepszy w ACR20, ACR50, ACR70; wycofanie z pow. AEs – brak istotnych różnic 	TOFA charakteryzuje się podobną skutecznością i częstością przerywania leczenia z powodu AEs w porównaniu do biologicznych DMARDs u chorych na RZS DMARD-IR.
Singh 2017	Porównanie bDMARDs i TOFA z PBO lub MTX/inne DMARDs u chorych na RZS z niepowodzeniem bDMARDs – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	Zgłoszono konflikt interesów; Badanie było finansowane przez Horizon z grantu dla DINORA, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny: Wyszukiwanie w bazach CENTRAL, PubMed, Embase oraz rejestrach badań: WHO trials register, Clinicaltrials • Zastosowano ograniczenia czasowe w bazach danych: 2009-2015. • Brak informacji o języku wprowadzonych do przeglądu badań. 	Liczba włączonych badań dla poszczeg. interwencji: TOFA: 1, TOC: 2, ETN: 3, INF: 1, GOL: 1, CER: 1	<ul style="list-style-type: none"> • TOFA + MTX vs MTX - statystycznie i klinicznie istotna poprawa wg ACR50 i zmiany HAQ; wyniki podane na podstawie tylko jednego badania: <ul style="list-style-type: none"> – ACR50: RR = 3,24 (95% CI: 1,78;5,59) na korzyść TOFA+MTX – HAQ: MD = 0,27 (95% CI:0,14;0,39) na korzyść TOFA + MTX – RA: wynik nieistotny statystycznie, lecz może 	W metaanalizie wykazano istotną statystycznie poprawę ACR50 dla TNFi, non-TNFi i TOFA (wszystkie w skojarzeniu z MTX) versus MTX/DMARDs. Pod względem przerywania leczenia z powodu AEs nie wykazano różnic pomiędzy TOFA + MTX a MTX/ inne

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: TOFA, bDMARDs (oba mono lub w połączeniu z klasycznymi DMARDs) • <u>Komparator</u>: PBO mono lub PBO+ csDMARDs lub bDMARDs lub kombinacja DMARDs • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na RZS, bDMARDs-IR • <u>Punktacja AMSTAR</u>: 7/11 	RTX: 2, ABA: 3	być istotny klinicznie, RR = 5,44 (95% CI: 0,93;256,1) na korzyść TOFA + MTX – <u>Przerwanie z powodu AEs i poważnych AEs</u> : wynik nieistotny klinicznie i statystycznie.	DMARDs, natomiast bDMARDs+MTX w porównaniu do MTX charakteryzuje większy procent pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs (5% i więcej).
Park 2017	Porównanie częstości przerywania leczenia tofacetynybem oraz lekami biologicznymi DMARDs – przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	Brak konfliktu interesów; Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Wyszukiwanie w bazach MEDLINE oraz Cochrane (do 24 grudnia 2015) Nie zastosowano ograniczeń czasowych w bazach danych, włączono opublikowane badania RCT z minimalnym okresem obserwacji 12 tygodni Włączano tylko publikacje w języku angielskim. • <u>Oceniana interwencja</u>: TOFA w skojarzeniu z csDMARDs lub MTX, w zalecanym dawkowaniu, oraz bDMARDs w skojarzeniu z csDMARDs lub MTX • <u>Komparator</u>: bDMARDs, csDMARDs, PBO+DMARDs, w zalecanym dawkowaniu • <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy na RZS, DMARDs-IR (po niepowodzeniu bDMARDs lub csDMARDs, mieszane populacje wykluczano) • <u>Oceniene punkty końcowe</u>: przerwanie leczenia, przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, przerwanie leczenia z powodu AEs • <u>Punktacja AMSTAR</u>: 7/11 	Liczba włączonych badań dla poszczególnych interwencji: Po niepowodzeniu csDMARDs – 34, w tym: TOFA: 4; TNFi: 19 ABA: 4 RTX: 2 TOC: 4 <i>head-to-head</i> : 1 Po niepowodzeniu bDMARDs – 6, w tym: TOFA: 1; TNFi: 1 ABA: 1 RTX: 2 TOC: 1 Interwencja ABA nie stanowiła komparatora w niniejszym raporcie	<u>Pacjenci po niepowodzeniu csDMARDs, RR (95% CrI)</u>: <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia ogółem: <ul style="list-style-type: none"> ○ TNFi vs TOFA: 0,85 (0,54; 1,35) ○ RTX vs TOFA: 0,99 (0,45; 2,16) ○ TOC vs TOFA: 1,12 (0,61; 2,08) • przerwanie leczenia z braku skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> ○ TNFi vs TOFA: 1,00 (0,45; 2,28) ○ RTX vs TOFA: 0,43 (0,09; 1,66) ○ TOC vs TOFA: 0,53 (0,09; 2,33) • przerwanie leczenia z powodu AEs: <ul style="list-style-type: none"> ○ TNFi vs TOFA: 1,17 (0,62; 2,28) ○ RTX vs TOFA: 0,75 (0,19; 3,03) ○ TOC vs TOFA: 1,83 (0,78; 4,33) <u>Pacjenci po niepowodzeniu bDMARDs, RR (95% CrI)</u>: <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia ogółem: <ul style="list-style-type: none"> ○ TNFi vs TOFA: 0,17 (0,01; 3,61) ○ RTX vs TOFA: 0,20 (0,01; 2,91) ○ TOC vs TOFA: 0,27 (0,01; 5,73) • przerwanie leczenia z braku skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> ○ TNFi vs TOFA: 1,06 (0,02; 70,33) ○ RTX vs TOFA: 0,92 (0,01; 61,86) ○ TOC vs TOFA: 0,35 (0,00; 24,20) • przerwanie leczenia z powodu AEs: <ul style="list-style-type: none"> ○ TNFi vs TOFA: 0,10 (0,00; 5,37) ○ RTX vs TOFA: 0,28 (0,01; 10,04) ○ TOC vs TOFA: 0,26 (0,00; 13,27) 	W przeprowadzonych porównaniach nie wykazano znamienych statystycznie różnic w RR pomiędzy tofacetynybem a pozostałymi rozpatrywanymi lekami, na podstawie uzyskanych przedziałów wiarygodności. Autorzy oceniali również konserwatywnie prawdopodobieństwo uzyskania RR < 1, przyjmując że gdy przekracza ono 90%, lek biologiczny powoduje istotnie mniej przerwania leczenia niż tofacetynyb. Przy tym konserwatywnym założeniu, zarówno TNFi jako grupa, jak również RTX, związane były z istotnie mniejszym ogólnym ryzykiem przerywania leczenia niż terapia tofacetynybem.
Wells 2017	Ocena efektywności stosowania TNFi, innych bDMARDs oraz tofacetynyb	Zgłoszono konflikt interesów; Badanie finansowane	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Wyszukiwanie w bazach MEDLINE oraz EMBASE przez OVID (do sierpnia 2015), 	W przeglądzie uwzględniono tylko jedno badanie oceniające	Ponieważ uwzględniono tylko jedno badanie z tofacetynybem, wyniki nie pochodzą z metaanalizy tylko zostały obliczone na podstawie danych	Autorzy stwierdzili, że u pacjentów z RZS nie odpowiadających na leczenie

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	tybnu u chorych po niepowodzeniu TNFi – przegląd systematyczny z metaanalizą	przez AbbVie	<p>abstrakty z konferencji ACR (2014 r.) oraz z konferencji EULAR (2015 r.)</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń czasowych w bazach danych, włączono opublikowane badania RCT oraz badania obserwacyjne</p> <p>Włączano tylko publikacje w języku angielskim.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceniana interwencja: TNFi (adalimumab, certolizumab, etancerccept, golimumab, infliksymab), inny bDMARDs (abatacept, rytuksymab, tocilizumab), tofacytynib • Komparator: nie precyzowano • Oceniana populacja: dorośli chorzy na RZS, zmieniający przynajmniej 1 terapię TNFi na inny TNFi lub inny bDMARDs • Oceniane punkty końcowe: ACR20, ACR50, ACR70 • Punktacja AMSTAR: 7/11 	<p>tofacytynib, badanie RCT <i>Burmester 2013 (ORAL Step)</i></p>	<p>zacierpniętych z tego badania.</p> <p>Odsetek chorych (95% CI) w grupie TOFA z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20: 0,515 (0,430; 0,600) • ACR50: 0,371 (0,289; 0,454) • ACR70: 0,159 (0,097; 0,221) 	<p>TNFi, zmiana na inny TNFi ma podobną skuteczność co zmiana na inny bDMARDs. Na podstawie badania <i>ORAL Step</i> można stwierdzić, że około połowa pacjentów otrzymujących tofacytynib uzyskuje ACR20, około 37% ACR50, natomiast około 16% chorych uzyskuje poprawę ACR70.</p>
Hazlewood 2016	Porównanie ze sobą MTX, MTX+csDMARD, MTX+bDMARD, MTX+TOFA u chorych na RZS MTX-IR lub nieleczonych wcześniej MTX – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	Zgłoszono konflikt interesów; Badanie było finansowane przez Alberta Innovates Health Solutions Clinical Fellowship, Canada oraz Arthur JE Child chair in rheumatology outcomes research, Canada.	<p>Wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase, COCHRANE, rejestrach badań: ClinicalTrials.gov i ICTRP oraz ręczne wyszukiwanie abstraktów z konferencji ACR i EULAR.</p> <p>Ograniczenia czasowe: do 19 stycznia 2016.</p> <p>Wszystkie języki publikacji były włączone.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceniane interwencje: MTX w monoterapii podawany doustnie, MTX w monoterapii podawany pozajelitowo, MTX+bDMARDs (w tym TNFi), MTX+csDMARDs, MTX+TOFA • Oceniana populacja: dorośli, chorzy na RZS MTX-IR lub nieleczeni wcześniej MTX • Punktacja AMSTAR: 9/11 	<p>Liczba włączonych badań dla poszczególnych interwencji:</p> <p>MTX+bDMARDs/TOFA (vs. MTX): 80 (MTX+TOFA: 4)</p> <p>MTX+klasyczne DMARDs (vs MTX): 31 klasyczne DMARDs (w monoterapii vs. MTX): 39</p> <p>bDMARDs vs bDMARDs (head to head): 4</p> <p>MTX+bDMARDs (vs. MTX+klasyczne DMARDs): 4</p>	<p>Wyniki głównej analizy meta-regresji i analizy wrażliwości (porównanie do terapii doustnej MTX) dla odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50: <ul style="list-style-type: none"> – MTX+ADA: OR = 4,4 (CrI: 3,4;5,9) – MTX+CTZ: OR = 6,4 (CrI: 4,1;9,8 włączone badania obarczone wysokim ryzykiem błędów systematycznego) – MTX+ETN: OR = 12 (CrI: 5,8;31) – MTX+GOL(sc): OR = 4,5 (CrI: 2,5;8) – MTX+HNF: OR = 3,5 (2,5;5) – MTX+RTX: OR = 3,6 (2,2;6,3) – MTX+TOC: OR = 4,2 (CrI: 2,5;6,8) – MTX+TOFA: OR = 5,4 (CrI: 3,4;9) 	<p>Wśród populacji z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX stwierdzono wyższość (<i>superiority</i>) MTX+TOFA nad MTX mono w kontekście odpowiedzi ACR50.</p> <p>Skuteczność w uzyskiwaniu kontroli aktywności choroby oraz tolerancja leczenia były podobne w leczeniu MTX+SSZ+HCQ lub MTX + wiąższość bDMARDs lub MTX+TOFA wśród populacji z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie MTX lub nieleczonych wcześniej MTX.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Hazlewood 2016a	Porównanie MTX w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs, bDMARDs oraz TOFA u dorosłych chorych na RZS, wcześniej nieleczonych MTX lub z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie MTX – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	Zgłoszono konflikt interesów; Badanie było częściowo finansowane przez Arthur JE Child chair in rheumatology outcomes research.	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny: Wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase, COCHRANE, rejestrach badań: ClinicalTrials.gov i ICTRP oraz ręczne wyszukiwanie abstraktów z konferencji ACR i EULAR. Ograniczenia czasowe: do 19 stycznia 2016. Wszystkie języki publikacji były włączone. Oceniana interwencja: MTX w monoterapii, MTX w skojarzeniu z DMARDs, bDMARDs i z TOFA Oceniana populacja: dorośli chorzy na RZS Punktacja AMSTAR: 9/11 	<p>Liczba włączonych badań dla poszczeg. Interwencji:</p> <p>MTX+bDMARDs/TOFA (vs. MTX): 80 (mTX+TOFA: 4)</p> <p>MTX+klasyczne DMARDs (vs MTX): 31</p> <p>trandycyjne DMARDs (w monoterapii vs. MTX): 39</p> <p>bDMARDs vs bDMARDs (head to head): 4</p> <p>MTX+bDMARDs (vs. MTX+klasyczne DMARDs): 4</p>	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały (porównanie do doustnie podawanego MTX):</p> <ul style="list-style-type: none"> ACR50: <ul style="list-style-type: none"> – MTX+ADA: OR = 4,37 (CrI: 3,38;5,89) – MTX+ETN: OR = 12,31 (CrI: 5,76;30,78) – MTX+GOL(podskórnienie): OR = 4,49 (CrI: 2,57;8,01) – MTX+INF: OR = 3,46 (CrI: 2,46;5,00) – MTX+RTX: OR = 3,59 (CrI: 2,18;6,27) – MTX+TOC: OR = 2,6 (CrI: 1,4;4,6) – MTX+TOFA: OR = 5,42 (CrI: 3,31;9,01) Wycofanie z powodu AEs (wyniki NS, z wyjątkiem MTX + TOC): <ul style="list-style-type: none"> – MTX+ADA: RtR = 1,44 (CrI: 0,95;2,30) – MTX+ETN: RtR = 1,28 (CrI: 0,56;2,92) – MTX+GOL (podskórnienie): RtR = 1,02 (CrI: 0,39;2,92) – MTX+INF: RtR = 1,62 (CrI: 0,99;2,70) – MTX+RTX: RtR = 2,07 (CrI: 0,74;6,45) – MTX+TOC: RtR = 1,71 (CrI: 1,01;2,84) – MTX+TOFA: RtR = 1,24 (CrI: 0,74;2,26) 	<p>MTX+SSZ+HCQ uzyskuje lepsze rezultaty (<i>superiority</i>) względem monoterapii MTX i nie różni się statystycznie od terapii bDMARDs i TOFA w populacji z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX lub nieleczonych wcześniej MTX.</p>
Lee 2016	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TOC, RTX, ABA, TOFA u chorych na RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie TNFi – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	Zgłoszono brak konfliktu interesów; Badanie było częściowo finansowane przez grant z Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry for Health and Welfare, Republika Korei	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny: Przeszukiwane bazy danych: PUBMED, EMBASE, Cochrane Controlled Trials register (do marca, 2015). Ponadto dokonano przeglądu wszystkich referencji badań w celu zidentyfikowania tych, które mogły nie być zlokalizowane w elektronicznych bazach danych. Nie podano informacji o kryteriach językowych włączanych badań. Oceniana interwencja: RTX, TOFA, TOC Komparator: PBO Oceniana populacja: Chorzy na RZS po niepowodzeniu leczeniem TNFi. Punktacja AMSTAR: 8/11 	<p>Liczba włączonych badań dla poszczeg. Interwencji:</p> <p>RTX: 1</p> <p>TOC (9 mg): 1</p> <p>TOFA (5 mg): 1</p> <p>Ponadto ABA: 1 (nie uwzględniane w raporcie – ABA nie stanowi komparatora w raporcie)</p>	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały:</p> <ul style="list-style-type: none"> ACR20: <ul style="list-style-type: none"> – RTX vs TOFA: OR = NS – TOC vs RTX: OR = NS – TOC vs TOFA: OR = 2,74 (CrI: 1,26;6,27) – TOFA vs PBO: OR = 3,30 (1,95;5,66) – RTX vs PBO: OR = 4,73 (3,14;7,27) – TOC vs PBO: OR = 9,04 (CrI: 5,15;17,08) Wycofanie z powodu AE (uzyskane wyniki są NS): <ul style="list-style-type: none"> – TOFA vs RTX: OR = 0,16 (CrI: 0,01;1,13) – PBO vs RTX: OR = 0,31 (CrI: 0,04;1,35) – TOC vs RTX: OR = 0,36 (CrI: 0,04;2,16) – TOFA vs TOC: OR = 0,45 (CrI: 0,08;2,19) – TOFA vs PBO: OR = 0,53 (CrI: 0,13;1,86) 	<p>Grupa leczona TOC (8 mg) wykazała istotnie wyższy odsetek odpowiedzi ACR20 w porównaniu do grup leczonych RTX i TOFA. Wszystkie bDMARDs i TOFA osiągnęły lepszy wynik w odniesieniu do ACR20 w porównaniu do PBO. Dla analizowanych interwencji ranking prawdopodobieństwa na podstawie uzyskiwania odpowiedzi ACR20 (na podstawie SCURA) przedstawia się następująco: RTX>ABA>TOC (4 mg)>TOFA (10 mg)> TOFA (5 mg)> PBO. W ocenie bezpieczeństwa najlepiej wypada TOFA i PBO (wycofanie z powodu AEs) w porównaniu z pozostałymi</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Singh 2016	Porównanie bDMARDs oraz TOFA z klasycznymi DMARDs za pomocą MTC w leczeniu RZS u pacjentów po niekompletnej odpowiedzi na leczenie MTX lub innymi klasycznymi DMARDs – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa.	Brak informacji o konflikcie interesów i źródła finansowania.	<p>Przeszukiwane bazy danych: PubMed (od 1946 do czerwca 2015), EMBASE (od 1946 do czerwca 2015), Cochrane (do czerwiec 2015)</p> <p>Nie podano informacji o kryteriach językowych włączanych badań.</p> <p>• <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukiwane bazy danych: PubMed (od 1946 do czerwca 2015), EMBASE (od 1946 do czerwca 2015), Cochrane (do czerwiec 2015)</p> <p>Nie podano informacji o kryteriach językowych włączanych badań.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: Jako monoterapie lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs lub innymi bDMARDs: ADA, CER, ETN, GOL, INF, RTX, TOC. Ponadto (nie włączone do naszego raportu): ABA, ANA.</p> <p>• <u>Komparator</u>: MTX, DMARDs, PBO (w monoterapii lub w kombinacji z innymi klasycznymi DMARDs i bDMARDs)</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: Dorośli chorzy na RZS o niekompletnej odpowiedzi na MTX/DMARDs</p> <p>• <u>Punktacja AMSTAR</u>: 7/11</p>	<p>Liczba włączonych badań dla poszczeg. interwencji:</p> <p>TOFA: 4 INF: 9 ETN: 18 ADA: 11 CER: 7 TOC: 9 RTX: 4 GOL: 5</p>	<p>Główna analiza dotyczy wyników zbiorczych dla ocenianych bDMARDs.</p> <p>Wyniki dodatkowych analiz wykonano dla poszczególnych grup leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ze względu na mechanizm działania wykonano porównania modelem efektów losowych dla TNFi (ETN, ADA, CER, GOL, INF) vs non-TNFi (ABA, RTX, TOC) vs TOFA; dla ACR50: <ul style="list-style-type: none"> TOFA vs PBO: OR = 8,50 (95% CrI: 3,37; 19,74) TOFA + MTX vs PBO: OR = 5,68 (2,82; 11,71) TOFA vs TNFi: OR = 2,92 (1,24; 6,89) TOFA + MTX vs TNF: NS TOFA vs non-TNFi: NS TOFA + MTX vs non-TNFi: NS TNFi + MTX vs TOFA: NS non-TNFi + MTX vs TOFA: NS MTX + TOFA vs TOFA: NS MTX + TOFA vs TOFA: NS TOFA + MTX vs MTX + TNFi: NS TOFA + MTX vs non-TNFi + MTX: NS Ze względu na typ leku biologicznego (przeciwciało vs receptor) wykonano porównania modelem efektów losowych dla TNFi – lek celujący w receptor TNF [<i>targ. TNFi</i>] (ETN) vs TNFi – monoklonalne przeciwciała przeciwko TNF [<i>antybo. TNFi</i>] (ADA, CER, GOL, INF) vs non-TNFi (ABA, RTX, TOC) vs TOFA; dla ACR50: <ul style="list-style-type: none"> TOFA vs PBO: OR = 8,99 (95% CrI: 3,93; 21,23) TOFA + (MTX lub csDMARDs) vs PBO: OR = 5,63 (95% CrI: 2,80; 11,50) TOFA vs antybo. TNFi: OR = 2,60 (95% CrI: 1,09; 6,27) Dla poniższych porównań uzyskano wyniki NS: TOFA + (MTX lub csDMARD) vs <i>antybo. TNFi</i>; TOFA + (MTX lub csDMARD) vs <i>targ. TNFi</i>; TOFA vs non-TNFi; TOFA + (MTX lub csDMARD) vs non-TNFi; <i>antybo. TNFi</i> + (MTX 	<p>Zarówno TOFA mono jak i w skojarzeniu z MTX/ DMARDs charakteryzuje się istotnie wyższą szansą uzyskania odpowiedzi ACR50 w porównaniu do PBO.</p> <p>Porównując TOFA z ETN jak i TOFA ze zbiorczo zebranymi TNFi otrzymujemy znamienne wyższą szansę uzyskania odpowiedzi ACR50.</p> <p>Pod względem występowania SAEs TOFA mono jest bezpieczniejszy od bDMARDs w skojarzeniu z MTX jak i od TOFA w skojarzeniu z MTX. Z kolei TOFA w skojarzeniu z MTX wykazuje wyższą szansę wystąpienia SAEs niż bDMARDs w skojarzeniu z DMARDs.</p>

biologicznymi interwencjami.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Singh 2016a	Porównanie bDMARDs mono (TNFi lub nonTNFi) lub TOFA (wszystkie w monoterapii) z PBO lub MTX/inne DMARDs w leczeniu dorosłych RZS MTX-IR/ inne DMARDs-IR – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	Brak informacji o konflikcie interesów i źródle finansowania.	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukano bazy: Cochrane, Pubmed, Embase • Nie podano informacji o kryteriach językowych włączanych badań. • <u>Oceniana interwencja</u>: TOFA mono • <u>Komparator</u>: PBO lub MTX/ inne DMARDs • <u>Oceniana populacja</u>: Chorzy dorośli na RZS MTX/ inne DMARDs-IR • <u>Punktacja AMSTAR</u>: 6/11 	Liczba włączonych badań dla poszczeg. interwencji: TOFA: 4	<p>lub csDMARD) vs TOFA; non-TNFi vs + (MTX lub csDMARD) vs TOFA; <i>targ. TNFi</i> + (MTX lub csDMARD) vs TOFA; TOFa + (MTX lub csDMARD) vs TOFA; TOFA + (MTX lub csDMARD) vs <i>antibo. TNFi</i> + (MTX lub DMARD); TOFA + (MTX lub csDMARD) vs non-TNFi + (csDMARD lub MTX); TOFA + (MTX lub csDMARD) vs <i>targ. TNFi</i> + (MTx lub csDMARD)</p> <p>– TOFA vs <i>targ. TNFi</i>: 3,70 (95%CrI: 1,41; 9,78)</p> <p>• SAEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Porównując kilka bDMARDs w skojarzeniu z MTX jak i TOFA w skojarzeniu z MTX do TOFA mono wykazano wyższe szanse wystąpienia SAEs, mieszczące się w zakresie 5,42 do 12,27 (brak inf. o istotności statystycznej). – Porównując kilka leków bDMARDs (w dawce stand.) w skojarzeniu z csDMARDs do terapii TOFA (w dawce stand.) + MTX wykazano niższą szansę wystąpienia SAEs (brak inf. o istotności statystycznej): <ul style="list-style-type: none"> ○ ADA + csDMARD vs TOFA + MTX: 0,26 ○ CER + csDMARD vs TOFA + MTX: 0,17 	<p>Efektywność leczenia RZS u chorych MTX-IR/inne DMARDs-IR była wyższa w leczeniu bDMARDs lub TOFA mono w odniesieniu do PBO.</p> <p>Nie uzyskano istotnych wyników w kontekście przerwania leczenia z powodu AEs zarówno w przypadku bDMARDs jak i TOFA w porównaniu do PBO. Istotny statystycznie w tym kontekście okazał się zbiorczy wynik dla TNFi w porównaniu z PBO, które cechuje wyższy odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu AEs.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Vieira 2016	Porównanie TOFA z leczeniem biologicznym u chorych na RZS z niepowodzeniem TNFi – przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	Przedstawiono konflikt interesów; badanie finansowane przez Pfizer Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Ramy czasowe wyszukiwania publikacji: od styczeń 1990 do czerwiec 2013. Przeszukano: PubMed, Embase, Cochrane, abstrakty z konferencji ACR 2012, European League Against Rheumatism 2012 i 2013. Włączono wyłącznie anglojęzyczne publikacje. • <u>Oceniana interwencja</u>: TOFA • <u>Komparator</u>: GOL, TOC, RTX, PBO oraz niewłączony jako komparator do raportu ABA • <u>Oceniana populacja</u>: Chorzy na RZS po leczeniu TNFi zakończonym niepowodzeniem • <u>Punktacja AMSTAR</u>: 8/11 	<p>Liczba włączonych badań dla poszczeg. Interwencji:</p> <p>TOFA: 1 GOL: 1 TOC: 1 RTX: 1</p> <p>Włączono także ABA nieuwzględniony w tym raporcie.</p>	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20: <ul style="list-style-type: none"> – TOFA vs PBO: RR=2,69 (CrI:1,98;3,53) – bDMARDs vs TOFA: wyniki nieistotne statystycznie. • ACR50: <ul style="list-style-type: none"> – TOFA vs PBO: RR=3,92 (CrI:2,54;5,84) – bDMARDs vs TOFA: wyniki nieistotne statystycznie. • ACR70: <ul style="list-style-type: none"> – TOFA vs PBO: RR=5,77 (CrI:3,26;9,84) – bDMARDs vs TOFA: wyniki nieistotne statystycznie. • HAQoI: <ul style="list-style-type: none"> – TOFA vs PBO: MD=-0,33 (CrI:-0,46;-0,2) – bDMARDs vs TOFA: wyniki nieistotne statystycznie. • AE (uzyskane wyniki są nieistotne statystycznie): <ul style="list-style-type: none"> – Wyniki porównywalne dla TOFA, bDMARDs i PBO • SAEs (uzyskane wyniki są nieistotne statystycznie): <ul style="list-style-type: none"> – Wyniki porównywalne dla TOFA, bDMARDs i PBO 	<p>TOFA 5 mg p.o. BID pod względem skuteczności i częstości występowania AEs jest porównywalny do obecnie dostępnych bDMARDs (na podst. 24-tyg. okresu obserwacji).</p> <p>Zarówno TOFA jak i bDMARDs wykazują lepszą skuteczność w leczeniu RZS w stosunku do PBO. Częstość przerywania leczenia, AEs oraz SAEs są porównywalne dla grup TOFA, bDMARDs i PBO.</p>

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań oceniających skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo tofacytynibu stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z MTX u chorych na RZS, a także w celu identyfikacji badań RCT, dzięki którym możliwe byłoby porównanie tofacytynibu z lekami biologicznymi refundowanymi w RZS w polskich warunkach (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, tocilizumab, rytuksymab) opracowano strategię wyszukiwania, którą zastosowano następnie w trzech medycznych bazach danych: Pubmed, Embase oraz Cochrane. W wyniku wyszukiwania uzyskano łącznie 7633 trafień (1727 w bazie Cochrane, 4265 w bazie Embase oraz 1641 w bazie Pubmed), wśród których zidentyfikowano 2532 duplikatów. Pozostałe 5101 rekordów analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

Analiza tytułów oraz streszczeń pozwoliła na wykluczenie z dalszej analizy łącznie 4953 rekordów: 104 były opisane w języku innym niż uwzględniane w analizie (polskim lub angielskim), 1786 dotyczyło streszczeń z doniesień konferencyjnych, natomiast 1806 rekordów opisywało opracowania wtórne. Ponadto wykluczono 95 rekordów z nieprawidłową interwencją, 169 z nieodpowiednią populacją, 930 prezentujących badania o nieodpowiedniej metodyce, 57 oceniające niewłaściwy komparator oraz 6 rekordów oceniających punkty końcowe nieuwzględniane w niniejszej analizie. Pozostałe 148 publikacji pobrano i oceniono w postaci pełnotekstowej.

W wyniku analizy pełnych tekstów wykluczono łącznie 48 publikacji. Wśród nich, 7 wykluczono z powodu nieprawidłowej interwencji, 25 z powodu braku poszukiwanych punktów końcowych, 2 z powodu nieodpowiedniej metodyki oraz 14 z uwagi na nieodpowiednią populację (szczegóły w załączniku). **Ostatecznie do raportu włączono 101 publikacji** (w tym 1 znaną w wyniku przeglądu referencji).

16 publikacji opisujących badania RCT dla tofacytynibu:

- TOFA + MTX vs csDMARDs: *ORAL Step* (Burmester 2013, Strand 2015), *ORAL Scan* (van der Heijde 2013), *ORAL Sync* (Kremer 2013, Strand 2017), Kremer 2012, Tanaka 2011;
- TOFA + MTX vs ADA + MTX vs MTX: *ORAL Standard* (Strand 2016, van Vollenhoven 2012);
- TOFA w monoterapii vs TOFA + MTX vs ADA + MTX: *ORAL Strategy* (Fleischmann 2017)
- TOFA w monoterapii vs PBO: Fleischmann 2012 (dodatkowo vs ADA w monoterapii), Kremer 2009 (Kremer 2009, Coombs 2010), *ORAL Solo* (Fleischmann 2012a, Strand 2015a), Tanaka 2015;

13 publikacji opisujących badania bez randomizacji dla tofacetynybu: *Curtis 2016, Iwamoto 2017, Winthrop 2016, Winthrop 2014, Xie 2016, Charles-Schoeman 2016, Chen 2017, Cohen 2017, Curtis 2016a, Curtis 2017, Lim 2017, Cohen 2014 i Yamanaka 2016* (faza wydłużona do 3 badań RCT).

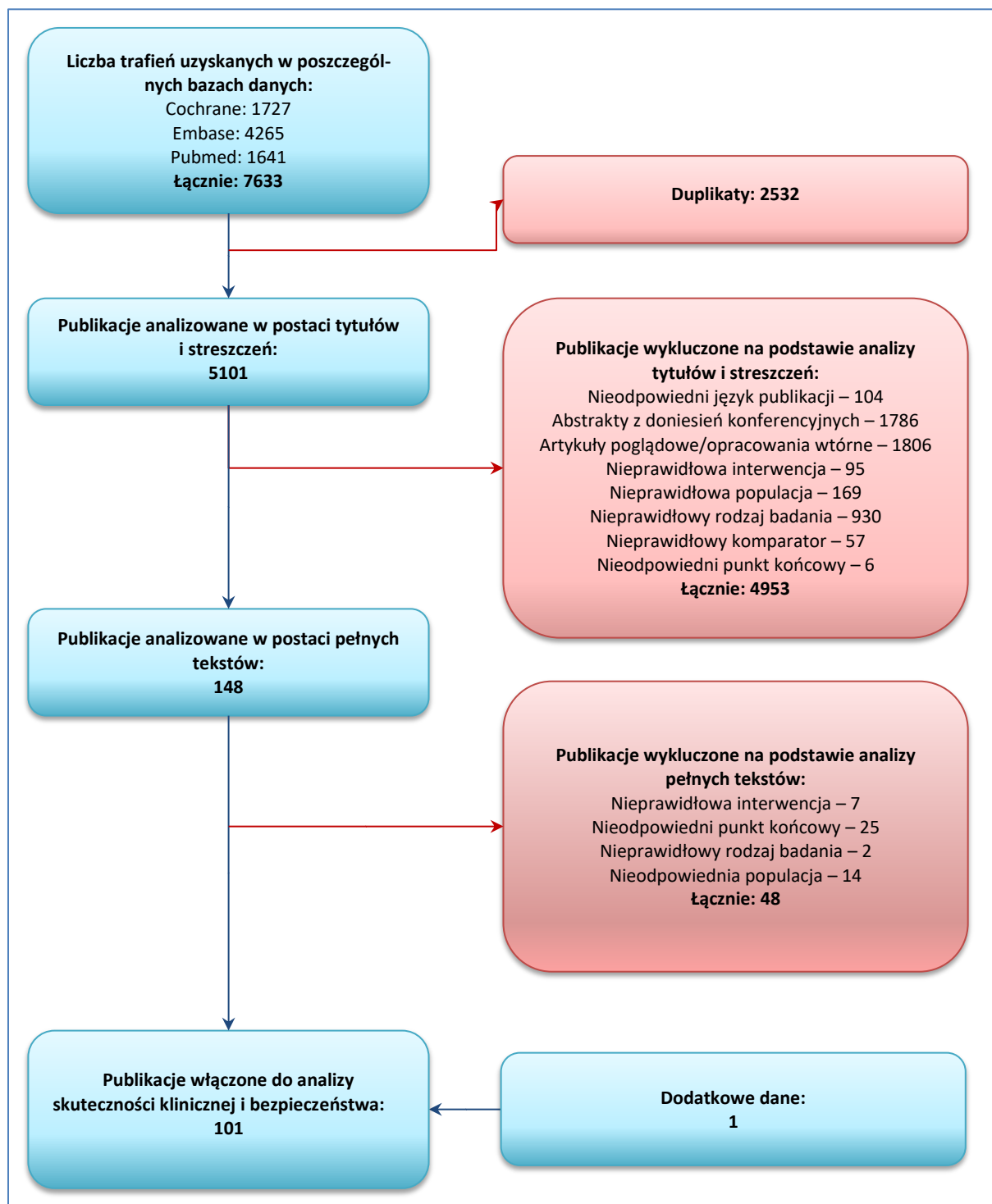
72 publikacje opisujące badania RCT dla komparatorów uwzględnianych w analizie:

- Badania porównujące dwa leki biologiczne:
 - ETN vs INF (oba w skojarzeniu z csDMARDs): *De Filippis 2006*;
 - ADA vs ETN (w skojarzeniu z csDMARDs): *RED SEA (Jobanputra 2012)*;
 - ADA vs CER (w skojarzeniu z csDMARDs): *EXXELERATE (Smolen 2016)*;
 - ADA vs TOC (w monoterapii): *ADACTA (Gabay 2013)*;
- Badania oceniające jeden lek biologiczny w porównaniu do placebo/csDMARDs/monoterapii:
 - ADA: *CHANGE (Miyasaka 2008), van de Putte 2004, Chen 2009, STAR (Furst 2003), ALTARA (Kennedy 2014), DE019 (Keystone 2004), Kim 2007, RA-BEAM (Taylor 2017), ARMADA (Weinblatt 2003), AUGUST II (van Vollenhoven 2011)*;
 - CER: *FAST4WARD (Fleishmann 2009), HIKARI (Yamamoto 2014a), Choy 2012, RAPID 1 (Keystone 2008), Schiff 2014, RAPID 2 (Smolen 2008), REALISTIC (Weinblatt 2012), J-RAPID (Yamamoto 2014)*;
 - ETN: *Moreland 1999, Takeuchi 2013, Hobbs 2015, APPEAL (publikacje Bae 2013, Kim 2012), Combe 2006 (publikacje Combe 2006, Combe 2009), ESCAPE (Gerlag 2010), TEMPO (publikacje van der Heijde 2006, van der Heijde 2007, Klareskog 2004), Machado 2014, RACAT (O'Dell 2013), Weinblatt 1999, ENCOURAGE (Yamanaka 2016a), Lan 2004, JESMR (publikacje Kameda 2010, Kameda 2011), ADORE (publikacje van Riel 2006, van Riel 2008)*;
 - GOL: *Kay 2008, GO-FORWARD (publikacje Keystone 2009, Genovese 2012), Li 2016, GO-FORTH (Tanaka 2012)*;
 - INF: *Abe 2006, Kim 2013, ATTRACT (publikacje Maini 1999, Maini 2004, Lipsky 2000), ATTEST (Schiff 2008), START (Westhovens 2006), Zhang 2006*;
 - RTX: *REFLEX (publikacje Cohen 2006, Cohen 2010, Keystone 2008a, Keystone 2009a)*;
 - TOC: *SATORI (Nishimoto 2009), STREAM (Nishimoto 2004, znaleziona w wyniku przeglądu referencji), SAMURAI (Nishimoto 2007), RADIATE (publikacje Emery 2008, Strand 2012), TOWARD (Genovese 2008), LITHE (Kremer 2011), CHARISMA (Maini 2006), OPTION (Smolen 2008a), ROSE (Yazici 2012), ACT-RAY (Dougados 2013), SURPRISE (Kaneko 2016)*.

Wskaźnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,94. Dokładne przyczyny wykluczeń poszczególnych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów przedstawiono w załączniku do niniejszej

szej analizy, natomiast na wykresie poniżej przedstawiono graficznie proces wyszukiwania oraz liczbę publikacji wykluczonych na poszczególnych etapach analizy.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.5. Tofacytynib – terapia skojarzona z MTX

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

TOFA + MTX vs PBO + MTX

Przeprowadzone wyszukiwanie pozwoliło na zidentyfikowanie 6 badań (*ORAL Step* [opisane w publikacjach *Burmester 2013* i *Strand 2015*], *ORAL Scan* [*van der Heijde 2013*], *ORAL Sync* [*Kremer 2013* i *Strand 2017*], *ORAL Standard* [*Strand 2016* i *van Vollenhoven 2012*], *Kremer 2012* i *Tanaka 2011*), które porównywały tofacytynib z placebo, podawanych jako terapie skojarzone z MTX (jedynie w badaniu *ORAL Sync* pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię klasycznymi DMARDs, w tym skojarzenie z MTX dotyczyło 79,4% pacjentów stosujących TOFA), w populacji pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie mieli wcześniej wystarczającej odpowiedzi na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs, z ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*), w większości MTX.

W próbach *ORAL Scan*, *ORAL Sync* i *ORAL Standard* głównymi punktami końcowymi był odsetek chorych, którzy uzyskali 20% poprawę w przebiegu choroby (ACR20), ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI oraz odsetek chorych, którzy uzyskali remisję choroby, czyli wartość wskaźnika DAS28(OB) < 2,6 punktu (dla pierwszego i trzeciego punktu końcowego po 6 miesiącach, dla drugiego po 3). W próbie *ORAL Step* także te punkty końcowe oceniono jako główne, ale w okresie obserwacji 3 miesiące. Dodatkowo w badaniu *ORAL Scan* wyodrębniono jeszcze ocenę progresji radiologicznej wg skali Sharp/van der Heijde po 6 miesiącach. Z kolei w badaniach *Tanaka 2011* i *Kremer 2012* wyróżniono tylko jeden główny punkt końcowy, którym była ocena ACR20 po 3 miesiącach.

W badaniu *ORAL Step* w wyniku randomizacji z użyciem systemu interaktywnego lub głosowego chorych przydzielono do grup TOFA 5 mg, TOFA 10 mg, placebo podawanego przez okres 3 miesięcy, a następnie TOFA 5 mg oraz placebo podawanego przez okres 3 miesięcy, a następnie TOFA 10 mg w stosunku 2:2:1:1. We wszystkich grupach interwencje były podawane ze stabilnymi dawkami metotreksatu.

W próbie *ORAL Scan* randomizację pacjentów w stosunku 4:4:1:1 do grup TOFA 5 mg, TOFA 10 mg, placebo podawanego przez okres 3 miesięcy, a następnie TOFA 5 mg oraz placebo podawanego przez okres 3 miesięcy, a następnie TOFA 10 mg (podawanych z metotreksatem) wykonano przy użyciu interaktywnego systemu głosowego. W ten sam sposób randomizację przeprowadzono w badaniu *ORAL Sync*. Szczegółowy opis próby *ORAL Standard* przedstawiono w podrozdziale prezentującym porównanie tofacytynibu z adalimumabem (w monoterapii lub skojarzeniu z MTX).

W próbie *Kramer 2012* wyróżniono więcej grup – chorych przydzielono po równo do terapii tofacetynybem w dawce 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg oraz placebo, podawanych przez okres 24 tygodni. Podobnie było w badaniu *Tanaka 2011*, gdzie chorzy zostali przydzieleni w zbliżonych proporcjach do grup TOFA 1 mg, TOFA 3 mg, TOFA 5 mg, TOFA 10 mg i placebo. W obu próbach nie podano szczegółowego opisu zastosowanego procesu randomizacji.

W części z badań w przypadku stwierdzenia u chorych z grupy placebo braku co najmniej 20% poprawy w liczbie stawów obrzękniętych i wrażliwych (ACR20), co określano jako brak odpowiedzi na leczenie, wprowadzano badany lek w postaci tzw. *rescue therapy*. W badaniu *ORAL Step* następowało to po trzech miesiącach, a pacjentów przydzielano do wcześniej określonej dawki tofacetynybu z zachowaniem zaślepienia. Pacjentów stosujących wyjściowo tofacetynyb, nieodpowiadających na leczenie, także przedzielano ponownie do leczenia tofacetynybem, ale z zachowaniem zaślepienia i wyjściowej dawki leku. Dodatkowo po 6 miesiącach wszyscy pacjenci z grupy placebo byli przydzieleni z zachowaniem zaślepienia do terapii tofacetynybem. Podobną procedurę zastosowano w badaniu *ORAL Sync* i *ORAL Standard*. Z kolei w próbie *Kremer 2012* pacjenci nieodpowiadający na leczenie z grupy placebo po 3 miesiącach zostawali przy zachowaniu zaślepienia przydzielani do terapii TOFA 5 mg.

W próbach *ORAL Step*, *ORAL Scan* główne analizy dotyczące skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tofacetynybu lub placebo oraz mieli wykonany co najmniej jeden pomiar poza oceną wyjściową. W badaniu *ORAL Scan* taka populacja dotyczyła również oceny bezpieczeństwa, natomiast w *ORAL Step* tolerancję leku analizowano w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków. W podobnej populacji (chorych zrandomizowanych i którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków) wykonano też ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w próbach *ORAL Sync*, *ORAL Standard*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011*.

W niniejszej analizie z powyższych badań opisano jedynie grupy TOFA 5 mg (która jako jedyna była zgodna z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Xeljanz 2017*), placebo (przedstawiono także wyniki po zamianie na terapię tofacetynybem w dawce 5 mg) oraz adalimumabu.

Większość opisywanych badań było wieloośrodkowymi próbami, sponsorowanymi przez firmę Pfizer. Jedynie próbę *Tanaka 2011* przeprowadzono na terenie Japonii.

TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa badania z randomizacją – *ORAL Strategy* (Fleischmann 2017) i *ORAL Standard* (Strand 2016, van Vollenhoven 2012), w których oceniono terapię tofacytynibem u pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na dotychczasowe leczenie z udziałem MTX.

W badaniu *ORAL Strategy* porównywano trzy grupy pacjentów, otrzymujące: 1) TOFA w dawce 5 mg 2 razy dziennie w monoterapii, 2) TOFA w dawce 5 mg 2 razy dziennie przy kontynuacji terapii MTX stosowanej przed włączeniem do badania, oraz 3) adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień, również łącznie z MTX, w stabilnej dawce kontynuowanej z okresu sprzed włączenia do badania. W badaniu tym zastosowano podwójne zaślepienie z potrójnym maskowaniem (*triple-dummy*).

Z kolei w badaniu *ORAL Standard* zdefiniowano 5 schematów leczenia, wszystkie w połączeniu z MTX: 1) TOFA w dawce 5 mg 2 razy dziennie, 2) TOFA w dawce 10 mg 2 razy dziennie, 3) adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień, 4) placebo przez 3 lub 6 miesięcy, a następnie TOFA w dawce 5 mg 2 razy dziennie oraz 5) placebo przez 3 lub 6 miesięcy, a następnie TOFA w dawce 10 mg 2 razy dziennie. Dodatkowo, badani z grupy placebo, którzy nie uzyskali odpowiedzi po 3 miesiącach, zostali losowo włączeni do terapii TOFA w dawce 5, albo 10 mg 2 razy dziennie, a po upływie 6 miesięcy, wszyscy chorzy otrzymujący placebo zostali poddani ponownej randomizacji do terapii TOFA w dawce 5, albo 10 mg 2 razy dziennie. W tym badaniu zaślepieniu poddano pacjentów, badaczy oraz sponsora, a na etapie stosowania TOFA po placebo zastosowano podwójne zaślepienie.

W próbach ocenie poddano różne dawki tofacytynibu, jednak w poniższym opisie przedstawiono jedynie wyniki dla dawki 5 mg, ponieważ była ona zgodna z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*).

Głównymi punktami końcowymi badania *ORAL Standard* był odsetek chorych, którzy uzyskali 20% poprawę w przebiegu choroby po 6 miesiącach terapii (ACR20), średnia zmiana HAQ-DI po 3 miesiącach względem początku badania oraz odsetek chorych z DAS28 < 2,6 po 6 miesiącach, jednakże oceniano także m.in. odsetki chorych uzyskujących ACR50 i ACR70.

W badaniu *ORAL Strategy* oceniano przede wszystkim odsetek chorych, którzy uzyskali 50% poprawę w przebiegu choroby po 6 miesiącach terapii (ACR50), natomiast ACR20 był drugorzędowym punktem końcowym, podobnie jak ACR70, odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby, odsetek chorych uzyskujących remisję oraz odpowiedź na leczenie wg skali HAQ-DI.

W obu badaniach ocena skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanego leczenia.

Randomizację w badaniu *ORAL Standard* przeprowadzono z użyciem automatycznego, interaktywnego systemu głosowego, przydzielając pacjentów do grup w stosunku 4:4:4:1:1, odpowiednio TOFA 5 mg, TOFA 10 mg (grupa nie opisywana w raporcie), placebo podawane przez 3/6 miesięcy, a następnie TOFA 5 mg, i również placebo przez 3/6 miesięcy, ale następnie TOFA 10 mg. Natomiast w badaniu *ORAL Strategy* randomizację przeprowadzono przy pomocy podobnego interaktywnego systemu głosowego, w stosunku 1:1:1, odpowiednio do schematów: TOFA, TOFA + MTX i ADA + MTX. W badaniu tym przeprowadzono także formalną ocenę mocy badania. Przyjmując wskaźnik odpowiedzi ACR50 we wszystkich grupach 35%, oszacowano, że 360 pacjentów w każdej z grup jest konieczne do wykazania *non-inferiority* z mocą 90% dla każdego z porównań.

Analizowane próby były badaniami wielośrodkowymi, sponsorowanymi przez firmę Pfizer.

Szczegółowe informacje na temat metodyki badań obu analizowanych porównań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX vs PBO + MTX i TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/punktacja Jadad / nr NCT	Okres obserwacji dla fazy z randomizacją	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
TOFA vs PBO (terapia skojarzona z csDMARDs)						
<i>ORAL Step</i> (Burmester 2013, Strand 2015)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00960440	12 tyg.	133 vs 132**	82 (13 krajów)	Pfizer
<i>ORAL Scan</i> (van der Heijde 2013)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00847613	2 lata; analiza <i>interim</i> 1 rok (<i>rescue therapy</i> od 12 tyg.; od 24 tyg. PBO → TOFA)	321 vs 160**	111 (Ameryka Pn i Pd, Europa, Azja i Australia)	Pfizer
<i>ORAL Sync</i> (Kremer 2013, Strand 2017)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00856544	24 tyg. (PBO <i>rescue therapy</i> od 12 tyg.)	318 vs 159**	114 (19 krajów)	Pfizer
<i>Oral Standard</i> (Strand 2016, van Vollenhoven 2012)	<i>non-inferiority</i> ^A	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00853385	12 mies. (PBO <i>rescue therapy</i> od 12 tyg.)*	204 vs 108**	115 (międzynarodowe)	Pfizer
<i>Kremer 2012</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1) NCT00413660	24 tyg. (PBO <i>rescue therapy</i> od 12 tyg.)	71 vs 69***	72 (USA, Europa, Ameryka łacińska)	Pfizer
<i>Tanaka 2011</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00603512	12 tyg.	28 vs 28^^	19 (Japonia)	Pfizer

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/punkcja Jadad / nr NCT	Okres obserwacji dla fazy z randomizacją	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
TOFA vs ADA (w monoterapii lub skojarzeniu z MTX)						
<i>ORAL Standard</i> (Strand 2016, van Vollenhoven 2012)	nie zdefiniowano [^]	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00853385	12 mies. (PBO <i>rescue therapy</i> od 12 tyg.)*	204 vs 204**	115 (międzynarodowe)	Pfizer
<i>ORAL Strategy</i> (Fleischmann 2017)	<i>non-inferiority, superiority</i> ^{^^^}	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT02187055	12 mies.*	376 vs 384 vs 386 (TOFA + MTX vs TOFA vs ADA + MTX)	194 (25 krajów, w tym Polska)	Pfizer

- * ocenę głównego punktu końcowego przeprowadzono po 6 miesiącach terapii;
- ** w badaniu wyróżniono jeszcze grupę chorych, którzy otrzymywali lek w dawce 10 mg, jednak ponieważ dawka ta była niezgodna z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*), nie została opisana w niniejszym raporcie;
- *** w badaniu wyróżniono jeszcze grupy chorych, którzy otrzymywali lek w dawce 1 mg, 3 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg, jednak ponieważ dawki te były niezgodne z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*), nie zostały opisane w niniejszym raporcie;
- [^] hipoteza *non-inferiority* w odniesieniu do placebo; w porównaniu tofacytynibu i adalimumabu autorzy próby odstąpili od formalnej oceny statystycznej i nie określili progu *non-inferiority*, co wytłumaczono niewystarczającymi danymi na temat skuteczności tofacytynibu w momencie przeprowadzania badania;
- ^{^^} w badaniu wyróżniono jeszcze grupy chorych, którzy otrzymywali lek w dawce 1 mg, 3 mg i 10 mg, jednak ponieważ dawki te były niezgodne z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*), nie zostały opisane w niniejszym raporcie;
- ^{^^^} kryterium *non-inferiority* uznano za osiągnięte w przypadku, gdy wartość dolnej granicy 98,34% przedziału ufności dla różnicy odsetków odpowiedzi ACR50 między grupami była większa niż -13%, wyższość (*superiority*) ocenianej interwencji stwierdzano – po uprzednim wykazaniu *non-inferiority* – dla pierwszorzędowych punktów końcowych – w przypadku, gdy wartość dolnej granicy 98,34% przedziału ufności dla różnicy odsetków odpowiedzi ACR50 była większa niż 0.

TOFA + MTX vs PBO + MTX

Tabela zamieszczona poniżej prezentuje przepływ pacjentów w próbach oceniających porównanie tofacytynibu z placebo, obu podawanych w skojarzeniu z MTX. W większości wyróżnionych grup poszczególne próby ukończyło co najmniej 75% pacjentów. Odsetek chorych utraconych z obserwacji (*lost to follow-up*) był niewielki i nie przekraczał w analizowanych próbach 2%.

Tabela 7. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX w porównaniu z terapią PBO + MTX.

Badanie	Grupa	pop. ITT	pop. <i>safety</i>	wycofanie z badania		„ <i>rescue therapy</i> ”	ukończenie badania
				ogółem	z powodu AEs		
ORAL Step	TOFA + MTX	133	133 (100%)	3 (2,3%*) [^]	2 (1,5%) [^]	×	107 (80,5%)
	PBO+MTX → TOFA 5 mg+MTX	66	66 (100%)	1 (1,5%*) [^]	1 (1,5%*) [^]	×	53 (80,3%)
	PBO+MTX → TOFA 10 mg+MTX	66	66 (100%)	5 (7,6%*) [^]	1 (1,5%*) [^]	×	48 (72,7%)
ORAL Scan	TOFA + MTX	321	321 (100%)	71 (22,1%)	36 (11,2%)	84 (26,2%)	250 (77,9%)
	PBO+MTX → TOFA 5 mg+MTX	81	81 (100%)	17 (21,0%*)	5 (6,2%*)	42 (51,9%)	64 (79,0%)
	PBO+MTX → TOFA 10 mg+MTX	79	79 (100%)	15 (19,0%*)	6 (7,6%*)	37 (46,8%)	64 (81,0%)
ORAL Sync	TOFA+csDMARDs	318	315 (99%*)	53 (16,7%*)	20 (6,2%*)	bd.	265 (83,3%*)

Badanie	Grupa	pop. ITT	pop. safety	wycofanie z badania		„rescue therapy”	ukończenie badania
				ogółem	z powodu AEs		
	PBO+csDMARDs → TOFA 5 mg+ csDMARDs	79	79 (100%)	8 (10,1%*)^^	2 (2,5%*)	bd.	71 (89,9%)*
	PBO+csDMARDs → TOFA 10 mg+ csDMARDs	80	80 (100%)	7 (8,8%*)^^	3 (%*)	bd.	67 (83,8%)*
ORAL Standard	TOFA + MTX	204	204 (100%)	54 (26,5%*)	24 (11,8%*)	×	150 (73,5%)
	PBO+MTX → TOFA 5 mg+MTX	56	56 (100%)	9 (16,1%*)	2 (3,6%*)	×	47 (83,9%)
	PBO+MTX → TOFA 10 mg+MTX	52	52(100%)	13 (25%*)	5 (9,6%*)	×	39 (75,0%)
Kremer 2012	TOFA + MTX	71	71 (100%)	15 (21,1%*)	3 (4,2%)*	×	56 (78,9%)
	PBO+MTX	69	69 (100%)	15 (21,7%*)	3 (4,3%*)	18* (26,1%)	54 (78,3%)
Tanaka 2011	TOFA + MTX	28	27 (96,4%*)	4 (14,3%*)	4 (14,3%*)	×	23 (82,1%)
	PBO+MTX	28	28 (100%)	5 (17,9%*)	2 (7,1%*)	×	23 (82,1%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przedstawiono dane dla okresu 3 miesięcy przed zmianą na TOFA 5 mg lub 10 mg w grupie PBO;

^^ podczas otrzymywania PBO, w tym chorzy utraceni z obserwacji.

Kolejna tabela przedstawia ocenę poszerzoną ocenę błędu systematycznego („risk of bias”) w analizowanych badaniach przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2011*). Analizę próby *ORAL Standard* przedstawiono w podrozdziale prezentującym porównanie tofacytynibu z adalimumabem (w monoterapii lub skojarzeniu z MTX). W pozostałych próbach w większość analizowanych potencjalnych elementów metodologicznych określono jako niskie źródło błędu statystycznego. Jedynie w próbie *Kremer 2012* i *Tanaka 2011* nie podano szczegółów zastosowanej metody randomizacji, a w badaniu *Tanaka 2011* nie przedstawiono informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych. Ryzyko błędu systematycznego zwiększał także brak protokołu we wszystkich analizowanych próbach.

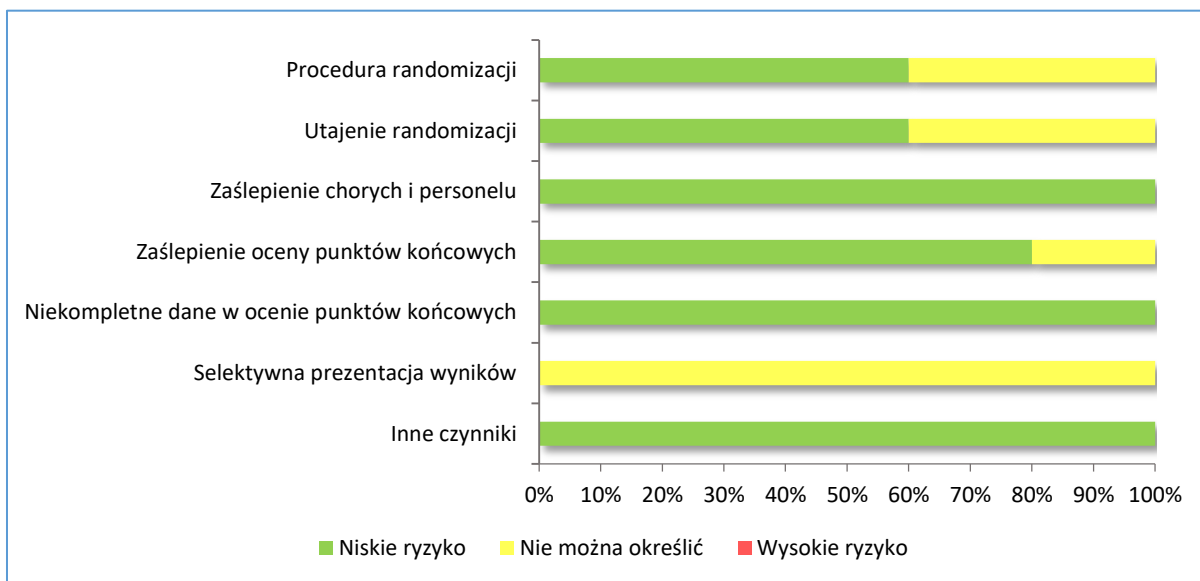
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX w porównaniu z terapią PBO + MTX.

Element oceny		ORAL Step	ORAL Scan	ORAL Sync	Kremer 2012	Tanaka 2011
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne
	Uzasadnienie	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne
	Uzasadnienie	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
	Uzasadnienie	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne
	Uzasadnienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
	Uzasadnienie	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania; w analizie niektórych punktów końcowych stosowano imputację danych NRI	badanie przerwało ok 20% chorych w obu grupach, niewielki odsetek chorych utraconych z obserwacji; w analizie niektórych punktów końcowych stosowano imputację danych NRI	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania, niewielki odsetek utraconych z obserwacji; w analizie niektórych punktów końcowych stosowano imputację danych NRI	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania, niewielki odsetek utraconych z obserwacji; zastosowanie trzech różnych metod imputacji danych: NRI, LOCF i tzw. <i>as-is</i>	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania; zastosowanie trzech różnych metod imputacji danych: NRI, LOCF i tzw. <i>as-is</i>
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne
	Uzasadnienie	brak protokołu badania	brak protokołu badania	brak protokołu badania	brak protokołu badania	brak protokołu badania
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
	Uzasadnienie	nie zidentyfikowano	nie zidentyfikowano	nie zidentyfikowano	nie zidentyfikowano	nie zidentyfikowano

NRI (z ang. *non-responder imputation*) – imputacja danych polegająca na tym, że u pacjentów nieodpowiadających na leczenie w określonym w badaniach w punkcie czasowym w każdym kolejnym pomiarze zakładano brak odpowiedzi;
 LOCF (z ang. *last observation carried forward*) – imputacja danych ostatnią dostępną obserwacją;
as-is – brak imputacji danych;
 IVRS – *interactive voice response system*.

Poniżej zaprezentowano graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX w porównaniu z terapią PBO + MTX.



TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX

W tabeli poniżej zaprezentowano przepływ pacjentów w obu odnalezionych badaniach opisujących porównanie TOFA vs ADA (w skojarzeniu z MTX). W każdym z nich stwierdzono niewielką utratę pacjentów z obserwacji (*lost to follow-up*): 2 pacjentów w grupie TOFA 5 mg (*ORAL Standard*) oraz 2 (TOFA), 7 (TOFA + MTX) i 3 (ADA + MTX) w badaniu *ORAL Strategy*. Najczęstszą przyczyną przedwczesnego przerwania terapii były zdarzenia niepożądane i wycofanie zgody lub brak woli do dalszego udziału w badaniu, a także złamanie protokołu badania. Próbę *ORAL Standard* ukończyło ogółem 77,5% chorych (556/717), a badanie *ORAL Strategy* 80,7% (930/1152) pacjentów.

Tabela 9. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA (mono lub + MTX) w porównaniu z terapią ADA + MTX.

Badanie	Grupa	pop. ITT	pop. safety	wycofanie z badania		„rescue therapy”	ukończenie badania
				ogółem	z powodu AEs		
ORAL Standard	TOFA + MTX	204	204 (100%)	54 (26,5%*)	24 (11,8%*)	×	150 (73,5%)
	ADA + MTX	204	204 (100%)	42 (20,6%)	22 (10,8%)	×	162 (79,4%)
ORAL Strategy	TOFA + MTX	378	376 (99,5%)**	73 (19,3%)	26 (6,9%)	×	303 (80,2%*)
	TOFA	386	384 (99,5%)**	69 (17,9%)	23 (6,0%)	×	315 (81,6%*)
	ADA + MTX	388	386 (99,5%)**	74 (19,1%)	37 (9,5%)	×	312 (80,4%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** 2 pacjentów nie otrzymało leczenia.

Pogłębiłą ocenę ryzyka błędu systematycznego („*risk of bias*”) w analizowanych badaniach przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration (Higgins 2011)*. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

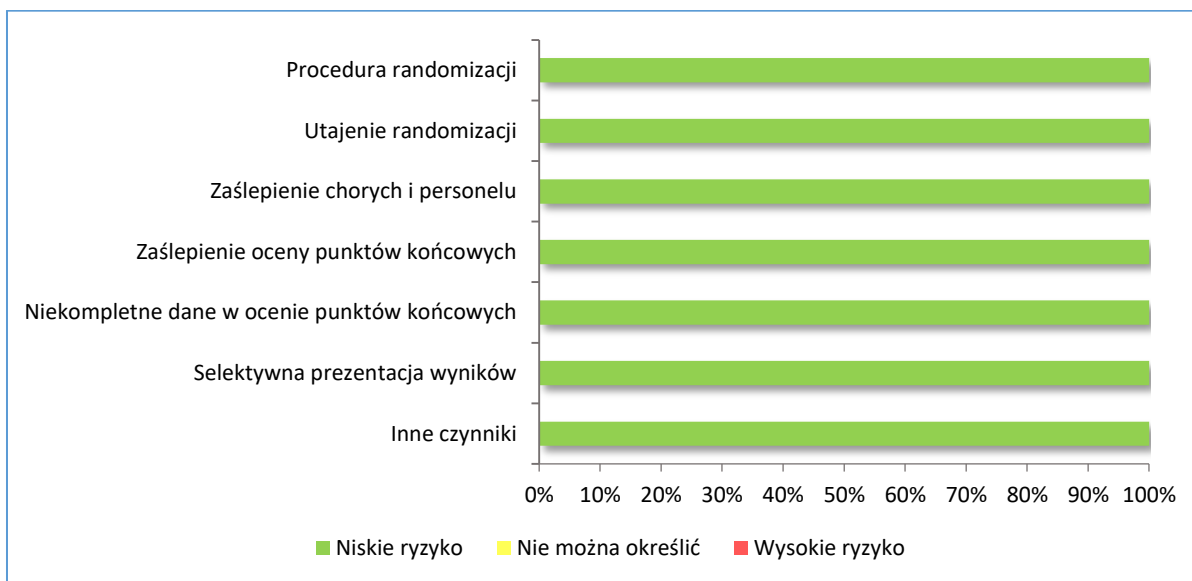
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA (mono lub + MTX) w porównaniu z terapią ADA (+ MTX).

Element oceny		ORAL Standard	ORAL Strategy
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie
	Uzasadnienie	randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego	randomizacja z wykorzystaniem automatycznego, interaktywnego (internetowego lub telefonicznego), systemu głosowego
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie
	Uzasadnienie	randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego	randomizacja z wykorzystaniem automatycznego, interaktywnego (internetowego lub telefonicznego), systemu głosowego
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie
	Uzasadnienie	podwójne	podwójne
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie
	Uzasadnienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	wprowadzono zaślepienie oceny wyników
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie
	Uzasadnienie	badanie przerwało ok. 20% chorych w grupach, niewielki odsetek chorych utraconych z obserwacji	badanie przerwało <20% chorych w grupach, niewielki odsetek chorych utraconych z obserwacji
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie
	Uzasadnienie	zgodnie z protokołem badania, zamieszczonym na stronie internetowej czasopisma, w odnalezionych publikacjach do próby przedstawiono wyniki większości zakładanych punktów końcowych; w analizie niektórych punktów końcowych stosowano imputację danych NRI	Suplement badania: raportowano 12 z 16 ocenianych punktów końcowych (zmiana względem <i>baseline</i> po 6 miesiącach dla: SF-36, WPAI, EQ-5D, FACIT – nie raportowane z powodu braku miejsca)
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie
	Uzasadnienie	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników

NRI (z ang. *non-responder imputation*) – imputacja danych polegająca na tym, że u pacjentów nieodpowiadających na leczenie w określonym w badaniach punkcie czasowym w każdym kolejnym pomiarze zakładano brak odpowiedzi.

W przypadku oceny obu badań nie stwierdzono, by procedura randomizacji stanowiła istotne źródło błędu systematycznego. W obu analizowanych badaniach zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące także ocenę wyników. Ponieważ odsetki chorych przerywających terapię w poszczególnych grupach badań były zbliżone do 20%, a także utrata pacjentów z obserwacji była niewielka, za niskie uznano ryzyko błędu w postaci niekompletności wyników. W żadnym z analizowanych badań nie zidentyfikowano innych czynników mogących obniżyć ich jakość metodologiczną. Poniżej zaprezentowano graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego.

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA (mono lub + MTX) w porównaniu z terapią ADA (+ MTX).



1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

TOFA + MTX vs PBO + MTX

W większości odnalezionych badań uwzględniono pacjentów w wieku powyżej 18 lat (tylko w próbie *Tanaka 2011* zdefiniowano inny zakres wieku w postaci 20-70 lat), ze zdiagnozowanym reumatoidalnym zapaleniem stawów – w próbie *Kremer 2012* podano, że diagnoza powinna nastąpić co najmniej 6 miesięcy wcześniej, a w próbie *ORAL Step* sprecyzowano, że schorzenie musiało występować w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. We wszystkich analizowanych badaniach wymagano, aby choroba była aktywna, co definiowano odpowiednią liczbą stawów bolesnych/wrażliwych i obrzękniętych (przeważnie więcej niż 6) oraz odpowiednimi wartościami OB i stężenia białka C-reaktywnego (w większości odpowiednio > 28 mm/h i > 7 mg/litr). Wymagano, aby u chorych występowała niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie. W badaniu *ORAL Step* sprecyzowano, że chodzi o inhibitor TNF, w próbie *ORAL Sync* chodziło o ≥ 1 niebiologiczny lub biologiczny DMARD, a w badaniach w próbie *ORAL Scan*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011* dotyczyło to MTX. W przypadku wcześniejszego stosowania MTX warunkiem udziału we wszystkich próbach było jego stosowanie w stabilnych dawkach (7,5-25 mg/tydz. w próbach *ORAL Step* i *Kremer 2012*, 15-25 mg/tydz. w badaniu *ORAL Scan*, ≤ 25 mg/tydz. w próbie *ORAL Sync* i ≥ 6 mg/tydz. w próbie *Tanaka 2011*) przez dany okres (przeważnie ≥ 6 tygodni) przed podaniem pierwszej dawki leków ocenianych w próbach.

We wszystkich analizowanych próbach czynnikiem wykluczającym pacjentów były zaburzenia układu krwionośnego, w tym m.in. wartość hematokrytu < 30%, stężenie Hb < 9,0 g/dl czy liczba leukocy-

tów $< 3,0 \times 10^9/l$. W większości badań (z wyjątkiem *Tanaka 2011*) u chorych nie mogły występować klinicznie istotne zakażenia, w tym *Mycobacterium tuberculosis* czy zakażenia HIV, HBV czy HCV. Z udziału w badaniach chorych dyskwalifikowały również nowotwory (z wyjątkiem nieprzerzutowego raka podstawnokomórkowego lub raka płaskonabłonkowy skóry lub raka szyjki macicy *in situ*). Opis kryteriów włączenia i wykluczenia w próbie *ORAL Standard* przedstawiono poniżej.

TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX

Ogółem do obu analizowanych badań włączono dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Schorzenie musiało być aktywne, co zdefiniowano jako obecność co najmniej 6 stawów wrażliwych/bolesnych i 6 stawów obrzękniętych (*ORAL Standard*) lub analogicznie co najmniej 4 stawów w obu kategoriach (*ORAL Strategy*). Kryterium włączenia stanowiła także szybkość sedymentacji erytrocytów (tylko w badaniu *ORAL Standard* – większa niż > 28 mm/h) i stężenie białka CRP, które określono na więcej niż 7 mg/litr (*ORAL Standard*) lub 3 mg/litr (*ORAL Strategy*). Dodatkowy warunek włączenia w obu badaniach stanowiła funkcjonalność wg kryteriów ACR 1991 na poziomie klas I-III. U chorych musiała wystąpić także niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem (przez co najmniej 4 miesiące), zdefiniowaną jako obecność aktywności choroby resztkowej (*sufficient residual disease activity*). W przeciwieństwie do *ORAL Standard*, w badaniu *ORAL Strategy* dopuszczano możliwość włączenia pacjenta, u którego wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub przerwanie z powodu działań niepożądanych leczenia biologicznego, pod warunkiem zakończenia leczenia przed włączeniem do badania, od co najmniej 52 tygodni (rytuksymab) do 4 tygodni (etanercept).

Kryterium dyskwalifikującym z udziału w obu analizowanych badaniach było natomiast wcześniejsze leczenie adalimumabem (z jakiegokolwiek przyczyny), a także: jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania MTX, brak odpowiedzi na wcześniejsze leki z grupy anty-TNF, obecność lub historia infekcji (np. półpasiec, opryszczka pospolita, HIV, HCV, HBV, gruźlica), obecność lub historia nowotworów (z wyjątkami obejmującymi raka skóry oraz raka szyjki macicy), utrzymujące się nieprawidłowe wartości wybranych parametrów laboratoryjnych, zastosowanie żywej szczepionki w okresie 6 tygodni przed badaniem oraz stosowanie innych leków zabronionych, czy obecność innego poważnego problemu medycznego lub psychiatrycznego.

Szczegółowe informacje odnośnie kryteriów włączenia oraz kryteriów wykluczenia chorych w analizowanych próbach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX vs PBO + MTX i TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
TOFA vs PBO (terapia skojarzona z csDMARDs)		
ORAL Step	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat umiarkowane do ciężkiego reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987) choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co najmniej 6 wrażliwych lub bolesnych stawów (z 68 poddanych badaniom) i co najmniej 6 stawów obrzękniętych (z 66 poddanych badaniom), OB > 28 mm/h lub stężenie białka C-reaktywnego > 7 mg/litr niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie co najmniej jednym zatwierdzonym inhibitorem TNF, który był podawany zgodnie z zaleceniami (oceniona przez badacza) stosowanie doustne lub pozajelitowe MTX ciągle przez okres 4 miesięcy lub więcej przed pierwszą dawką leków z badania oraz w stabilnej dawce 7,5-25 mg/tydz. (7,5-20 w Irlandii) przez okres ≥ 6 tyg. przed pierwszą dawką badanych leków 	<ul style="list-style-type: none"> stężenie Hb $< 90,0$ g/l wartość hematokrytu $< 30\%$ liczba leukocytów $< 3,0 \times 10^9/l$ całkowita liczba neutrofilii $< 1,2 \times 10^9/l$ liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ eGFR ≤ 40 ml/min bilirubina całkowita, AST i ALT $> 1,5 \times$ GGN przewlekłe lub nawracające zakażenia, w tym utajone lub niewłaściwie leczone zakażenie <i>Mycobacterium tuberculosis</i> nowotwór lub jego historia, z wyjątkiem prawidłowo leczonego lub usuniętego nieprzerzutowego raka podstawnkomórkowego lub raka płaskonabłonkowy skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>
ORAL Scan	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987) choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co najmniej 6 wrażliwych lub bolesnych stawów (z 68 poddanych badaniom) i co najmniej 6 stawów obrzękniętych (z 66 poddanych badaniom), OB > 28 mm/h lub stężenie białka C-reaktywnego > 7 mg/litr dowody na 3 odległe erozje stawów po stronie przedniej w zdjęciach radiologicznych ręki i nadgarstków lub po przedniej stronie w zdjęciach radiologicznych stóp (oceniane przez badacza) lub dodatni czynnik reumatoidalny IgM bądź przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP) w przypadku niedostępności oceny radiologicznej stawów niewystarczająca odpowiedź na MTX, podawany w stabilnych dawkach (15-25 mg/tydz. przez ≥ 6 tyg., stabilne dawki < 15 mg były dopuszczone w przypadku AEs przy większych dawkach) chorzy mogli przyjmować stabilne, niskie dawki kortykosteroidów (≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego równoważnika) oraz wcześniej stosowane biologiczne i niebiologiczne DMARDs 	<ul style="list-style-type: none"> stężenie Hb $< 9,0$ g/dl wartość hematokrytu $< 30\%$ liczba leukocytów $< 3,0 \times 10^9/l$ całkowita liczba neutrofilii $< 1,2 \times 10^9/l$ liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ eGFR ≤ 40 ml/min AST i ALT $> 1,5 \times$ GGN niedawne, obecne lub przewlekłe zakażenie, w tym HIV, HCV, HBV lub nieprawidłowe leczenie zakażenie <i>Mycobacterium tuberculosis</i> nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie, z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieprzerzutowego raka podstawnkomórkowego lub raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>
ORAL Sync	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987) choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co najmniej 4 wrażliwych lub bolesnych stawów (z 68 poddanych badaniom) i co najmniej 4 stawów obrzękniętych (z 66 poddanych badaniom), OB > 28 mm/h lub stężenie białka C-reaktywnego > 7 mg/litr niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej 1 niebiologicznym lub biologicznym DMARD w stabilnych dawkach przed wizytą wyjściową oraz kontynuowanie terapii ≥ 1 wyjściowym niebiologicznym DMARD w stabilnych dawkach w czasie badania 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków zmniejszających miano limfocytów lub środków alkilujących stężenie Hb $< 90,0$ g/l wartość hematokrytu $< 30\%$ liczba leukocytów $< 3,0 \times 10^9/l$ całkowita liczba neutrofilii $< 1,2 \times 10^9/l$ liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m³ AST i ALT $> 1,5 \times$ GGN inna autoimmunologiczna reumatologiczna choroba w wywiadzie, z wyjątkiem zespołu Sjögrena nowotwór w wywiadzie – z wyjątkiem no-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><i>Kremer 2012</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy wyjściowo otrzymujący MTX (≤ 25 mg/tydz.): co najmniej 4-tygodniowa terapia stabilnymi dawkami w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania terapia niedozwolonymi DMARDs (biologiczne, potencjalnie immunosupresyjne [jak cyklosporyna i azatio-pryna] i jakikolwiek DMARD, który byłby przeciwwska-zany) musiała zostać zakończona pacjenci mogli przyjmować wyjściowe, niskie, stabilne (prednizon w dawce ≤ 10 mg dziennie lub równoważ-nik) dawki doustnych kortykosteroidów wiek ≥ 18 lat reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987), diagnoza od ≥ 6 mie-sięcy choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co naj-mniej 6 wrażliwych lub bolesnych stawów (z 68 podda-nych badaniami) i co najmniej 6 stawów obrzękniętych (z 66 poddanych badaniami) OB > GGN stężenie białka C-reaktywnego > 7 mg/litr niewystarczająca odpowiedź na MTX stosowany ciągle (doustnie lub pozajelitowo) przez okres 4 miesiące lub więcej przed pierwszą dawką leków z badania oraz w stabilnej dawce 7,5-25 mg/tydz. przez okres ≥ 6 tyg. przed pierwszą dawkę badanych leków (stabilne dawki < 15 mg były dopuszczone w przypadku AEs przy większych dawkach); leczenie to było kontynuowane podczas trwania badania zakończenie terapii wszystkimi innymi biologicznymi lub niebiologicznymi DMARDs oraz immunosupresyjnej na ≥ 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki analizo-wanych leków (8 tygodni dla infliksimabu i adalimuma-bu, 3 miesiące dla abataceptu) 	<ul style="list-style-type: none"> wotworów skóry nie będących czerniakami i raka szyjki macicy <i>in situ</i> zakażenie wymagające hospitalizacji lub pozajelitowej terapii przeciwdrobnoustro-jowej w ciągu 2 tygodni przed randomizacją nawracający lub rozsiany półpasiec zakażenie HIV, HCV, HBV objawy zakażenia <i>Mycobacterium tubercu-losis</i> zaburzenia układu krwionośnego w mo-mencie skryningu lub w okresie 3 miesiące przed podaniem pierwszej dawki analizo-wanych leków (stężenie Hb < 9,0 g/dl, war-tość hematokrytu < 30%, liczba leukocy-tów < $3,0 \times 10^9/l$, całkowita liczba neutrofi-li < $1,2 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$) eGFR ≤ 50 ml/min bilirubina całkowita, AST i ALT > $1,5 \times$ GGN obecna lub niedawna poważna, progresywna lub niekontrolowana choroba inna niż reumatoidalne zapalenie stawów nielezione zakażenie <i>Mycobacterium tubercu-losis</i> lub inne kliniczne istotne zakażenie nowotwór z wyjątkiem prawidłowo leczo-nego nieprzerzutowego raka podstawno-komórkowego lub raka płaskonabłonkowy skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>
<p><i>Tanaka 2011</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek: 20-70 lat reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987), diagnoza od ≥ 6 mie-sięcy choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co naj-mniej 6 wrażliwych lub bolesnych stawów (z 68 podda-nych badaniami) i co najmniej 6 stawów obrzękniętych (z 66 poddanych badaniami), OB > GGN i/lub stężenie białka C-reaktywnego > 7 mg/litr niewystarczająca odpowiedź kliniczna na MTX stoso-wany ciągle przez okres 4 miesiące lub więcej przed pierwszą dawką leków z badania oraz w dawce ≥ 6 mg/tydz. przez okres ≥ 6 tyg. (maksymalna dawka dopuszczona w Japonii: 8 mg/tydz.) – wymagano, aby podczas badania chorzy pozostawali na takiej stabilnej dawce MTX (≥ 6 mg/tydz.) z suplementacją kwasem fo-liowym zakończenie terapii innymi biologicznymi i klasycznymi DMARDs oraz immunosupresyjnej na ≥ 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki analizowanych leków (8 ty-godni dla infliksimabu i adalimumabu, 3 miesiące dla abataceptu) 	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia układu krwionośnego (stężenie Hb < 9,0 g/dl, wartość hematokrytu < 32%, liczba leukocytów < $3,0 \times 10^9/l$, całkowita liczba neutrofilii < $1,2 \times 10^9/l$ lub liczba pły-tek krwi < $100 \times 10^9/l$) eGFR ≤ 50 ml/min bilirubina całkowita, AST i ALT > $1,5 \times$ GGN

TOFA vs ADA (w monoterapii lub skojarzeniu z MTX)

ORAL Standard • wiek ≥ 18 lat

- stężenie Hb < 9,0 g/dl
- wartość hematokrytu < 30%

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987) choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co najmniej 6 wrażliwych lub bolesnych stawów (z 68 poddanych badaniom) i co najmniej 6 stawów obrzękniętych (z 66 poddanych badaniom), OB > 28 mm/h lub stężenie białka C-reaktywnego > 7 mg/litr status funkcjonalności wg kryteriów ACR 1991 na poziomie klas I-III niewystarczająca odpowiedź na MTX w stabilnej dawce 7,5-25 mg/tydz., stosowanej co najmniej przez 4 miesiące do chwili włączenia do badania, zdefiniowana jako obecność aktywności choroby resztkowej brak czynnego, utajonego lub niewłaściwie leczonego zakażenia <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> liczba leukocytów < 3,0 x 10⁹/l całkowita liczba neutrofilii < 1,2 x 10⁹/l liczba płytek krwi < 100 x 10⁹/l eGFR ≤ 40 ml/min bilirubina całkowita, AST i ALT > 1,5 × GGN obecna lub przebyta niekontrolowana choroba nerek, wątroby, układu krwiotwórczego, pokarmowego, metaboliczna, układu wewnątrzwydzielniczego, oddechowego, serca lub neurologiczna inna autoimmunologiczna choroba w wywiadzie, z wyjątkiem zespołu Sjögrena przebyta infekcja nadal obecnej protezy stawowej choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie historia infekcji półpaścem lub opryszczką pospolitą przebyte infekcje wymagające hospitalizacji lub parenteralnego leczenia antybiotykami nieskuteczne leczenie jakimkolwiek lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa, lub działanie niepożądane związane z mechanizmem działania wcześniejsze stosowanie adalimumabu z jakiegokolwiek przyczyny przeciwwskazania do zastosowania adalimumabu pacjenci z zastoinową niewydolnością serca klasy III-IV wg kryteriów NYHA wcześniejsze leczenie lekami niewybiórczo zmniejszającymi liczbę limfocytów, lub alkilującymi, napromienianie układu chłonnego zastosowanie żywej szczepionki w okresie 6 tygodni przed badaniem nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem właściwie leczonego, nieprzerzutowego podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i> niedawne, obecne lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C lub zakażenie HIV obecność innego poważnego problemu medycznego lub psychiatrycznego
<p><i>ORAL Strategy</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co najmniej 4 wrażliwych lub bolesnych stawów i co najmniej 4 stawów obrzękniętych stężenie białka C-reaktywnego ≥ 3 mg/litr umiarkowana lub ciężka postać RZS nieodpowiednio kontrolowana za pomocą MTX wynik co najmniej 6 punktów wg kryteriów klasyfikacji ACR/EULAR 2010 status funkcjonalności wg kryteriów ACR 1991 na poziomie klas I-III MTX w stabilnej dawce 7,5-25 mg/tydz., stosowanej co najmniej przez 4 miesiące do chwili włączenia do badania 	<ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do zastosowania MTX pacjenci z zastoinową niewydolnością serca klasy III-IV wg kryteriów NYHA jakakolwiek infekcja wymagająca leczenia w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania przebyte infekcje wymagające hospitalizacji lub parenteralnego leczenia antybiotykami przebyta infekcja nadal obecnej protezy stawowej historia infekcji półpaścem lub opryszczką pospolitą niedawne, obecne lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C lub zakażenie HIV

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> niewystarczająca odpowiedź lub przerwanie z powodu działań niepożądanych leczenia biologicznego, pod warunkiem zakończenia leczenia przed włączeniem do badania, co najmniej 52 tygodni (rytuksymab), 12 tygodni (abatcept, certolizumab, tocilizumab), 10 tygodni (golimumab), 8 tygodni (infliksymab), lub 4 tygodnie (etanercept) 	<ul style="list-style-type: none"> czynne, utajone lub niewłaściwie leczone zakażenia <i>Mycobacterium tuberculosis</i> nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem właściwie leczonego, nieprzerzutowego podstawnowokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i> choroba układu krwiotwórczego lub stężenie Hb < 9,0 g/dl liczba limfocytów < $0,75 \times 10^9/l$ całkowita liczba neutrofilii < $1,2 \times 10^9/l$ liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$ AST i ALT > $1,5 \times$ GGN eGFR ≤ 40 ml/min zastosowanie żywej szczepionki w okresie 6 tygodni przed badaniem wcześniejsza terapia tofacytynibem lub adalimumabem z jakiegokolwiek przyczyny nieskuteczne leczenie jakimkolwiek lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa, lub działanie niepożądane związane z mechanizmem działania obecność poważnych chorób serca ciężki uraz lub zabieg chirurgiczny w okresie do 1 miesiąca przed włączeniem do badania choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie obecność innego poważnego problemu medycznego lub psychiatrycznego

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

TOFA + MTX vs PBO + MTX

W większości analizowanych badań wskazano, że przedstawione wyjściowe charakterystyki pacjentów były zbliżone między wyodrębnionymi grupami. W próbach uwzględniono chorych w wieku około 50-55 lat, z których większość stanowiły kobiety. Odsetki mężczyzn w wyróżnionych grupach interwencji mieściły się w zakresie 8,9-25,0%. Choroba występowała w większości przypadków od średnio 8-9 lat, jedynie w próbie *ORAL Step* ten okres był nieco dłuższy i wynosił średnio 13 lat w grupie TOFA 5 mg i 11,3 lat w grupie PBO. Średnia liczba stawów bolesnych mieściła się w przedziale od około 22-28 (nieco mniejsza była w próbie *Tanaka 2011* – 17,8 w grupie TOFA i 16,4 w grupie PBO). Mniejsza była natomiast średnia liczba stawów obrzękniętych, która w zależności od grupy wynosiła około 14-17. Wartość wskaźnika DAS28(OB) wskazywała na wysoki stopień zaawansowania choroby – mieściła się w przedziale około 6,0-6,5. W większości badań 100% chorych jako wcześniejszą terapię otrzymywało metotreksat. Tylko w próbie *ORAL Sync* odsetki te były mniejsze i mieściły się w zależności od grupy w przedziale około 58-77%.

Opis populacji próby *ORAL Standard* przedstawiono poniżej.

TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX

Badacze przeprowadzający obie analizowane próby wskazali, że wyjściowe charakterystyki pacjentów były zbliżone do siebie między wyróżnionymi grupami. Do obu prób włączono chorych w wieku około 50 lat. Większość populacji stanowiły kobiety – odsetek mężczyzn wynosił jedynie 17% w próbie *ORAL Strategy* i 15-25% w badaniu *ORAL Standard*. Średni czas trwania choroby wynosił 5,4-6,1 lat w próbie *ORAL Strategy* i 6,9-9,0 w badaniu *ORAL Standard*. W pierwszej próbie u chorych stwierdzono prawie dwa razy mniejszą liczbę bolesnych stawów, niż w badaniu *ORAL Standard*. W przypadku liczby stawów obrzękniętych różnice były mniejsze: 11,0-11,8 w *ORAL Strategy* i 15,8-16,9 w *ORAL Standard*. W obu analizowanych badaniach średnia wartość wskaźnika DAS28(OB) wskazywała na wysoki stopień zaawansowania choroby – mieściła się w przedziale 6,3-6,6 w zależności od grupy.

W badaniu *ORAL Strategy* 31-37% analizowanych pacjentów jako wcześniejsze leczenie otrzymywało csDMARDs, inne niż MTX, natomiast w badaniu *ORAL Standard* było to już 53,4-57,2% chorych. Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF w badaniu *ORAL Strategy* otrzymało 4-7% chorych, a w drugim badaniu 6-10%. Inne leki biologiczne w obu próbach otrzymało od 1-7% pacjentów.

Szczegółowe informacje odnośnie charakterystyk wyjściowych chorych uwzględnionych w badaniach zestawienia TOFA + MTX vs PBO + MTX i TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX opisywanych w niniejszym rozdziale zawiera tabela poniżej.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX vs PBO + MTX i TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX.

Badanie	Grupa	Średni wiek (SD) [lata]	N mężczyzn (%)	Rasa biała (%)	Średni czas trwania choroby (zakres) [lata]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Średnia wartość DAS28(OB) (SD)	% chorych z DAS28(OB) > 5,1 (%)	Średnie OB (SD) [mm/h]	Średnie CRP (SD) [mg/l]	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba DMARDs bez odpowiedniej odpowiedzi/pacjenta	Leczenie wspóttwarzające
TOFA vs PBO (terapia skojarzona z csDMARDs)														
	TOFA + MTX (N = 133)	55,4 (11,5)	20 (15,0%)*	108 (82,1%)	13,0 (1,2-55,0)	28,40 (18,29)	16,20 (10,06)	6,5 (1,1)	bd.	47,8 (26,1)	19,3 (27,5)	MTX: 100% TNFi: 100% 1 TNFi: 63,2%, 2 TNFi: 27,8%, ≥3 TNFi: 8,3% ADA: 48,9%, CER: 6,8%, ETN: 48,9%, GOL: 3,8%, INF: 42,1% non-TNFi: 15,8% RTX: 4,5%, TOC: 3,8%	TNFi: 1,5 (0,7)	Leki przeciwmalaryczne: 12 (9,0%) Kortykosteroidy: 85 (63,9%) Leki obniżające stężenie lipidów: 2 (1,5%)
	PBO+MTX (N = 132)	54,4 (11,3)	26 (19,7%)*	112 (84,8%)	11,3 (0,4-47,0)	28,19 (16,74)	17,17 (10,68)	6,4 (1,1)	bd.	46,7 (24,6)	16,7 (19,6)	MTX: 100% TNFi: 100% 1 TNFi: 65,2%, 2 TNFi: 28,0%, ≥3 TNFi: 6,8% ADA: 59,1%, CER: 8,3%, ETN: 43,2%, GOL: 5,3%, INF: 32,6% non-TNFi: 10,6% RTX: 1,5%, TOC: 2,3%	TNFi: 1,5 (0,7)	Leki przeciwmalaryczne: 5 (3,8%) Kortykosteroidy: 83 (62,9%) Leki obniżające stężenie lipidów: 4 (3,0%)
	TOFA + MTX (N = 321)	53,7 (11,6)	52 (16,2%)*	152 (47,4%)	8,9 (0,3-43,0)	24,1 (bd.)	14,1 (bd.)	6,34 (bd.)	bd.	50,1 (bd.)	15,5 (bd.)	MTX: 100% DMARDs (oprócz MTX): 60,1% TNFi: 19,3% non-TNFi: 5,3%	bd.	bd.
	PBO+MTX → TOFA 5 mg+MTX (N = 81)	53,2 (11,5)	16 (19,8%)*	36 (44,4%)	8,8 (0,6-30,8)	23,3 (bd.)	14,0 (bd.)	6,25 (bd.)	bd.	47,8 (bd.)	12,2 (bd.)	MTX: 100% DMARDs (oprócz MTX): 76,5% TNFi: 9,9%	bd.	bd.

Badanie	Grupa	Średni wiek (SD) [lata]	N mężczyzn (%)	Rasa biała (%)	Średni czas trwania choroby (zakres) [lata]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Średnia wartość DAS28(OB) (SD)	% chorych z DAS28(OB) > 5,1 (%)	Średnie OB (SD) [mm/h]	Średnie CRP (SD) [mg/l]	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba DMARDs bez odpowiedniej odpowiedzi/pacjenta	Leczenie współtowarzyszące
	PBO+MTX → TOFA 10 mg+MTX (N = 79)	52,1 (11,8)	7 (8,9%)*	36 (45,6%)	9,5 (0,4-43,5)	22,6 (bd.)	14,5 (bd.)	6,29 (bd.)	bd.	54,4 (bd.)	15,3 (bd.)	non-TNFi: 3,7% MTX: 100% DMARDs (oprócz MTX): 58,2% TNFi: 8,9% non-TNFi: 2,5%	bd.	bd.
	TOFA+csDMARDs (N = 315)	52,7 (11,7)	51 (16,2%)*	173* (54,9%)	8,1 (0,2-39,9)	25,0 (15,3)	14,5 (10,3)	6,27 (1,0)	bd.	50,5 (28,7)	17,68 (21,44)*	DMARDs: 100% MTX: 86,7% TNFi: 7,3% non-TNFi: 2,2%	DMARDs: 1,4	1 wyjściowy csDMARDs: 210* (66,7%) MTX: 250* (79,4%) Doustne kortykosteroidy: 195* (61,9%) Niesteroidowe leki przeciwzapalne: 239* (75,9%)
ORAL Sync	PBO+csDMARDs → TOFA 5 mg + csDMARDs (N = 79)	50,8 (11,2)	16 (20,3%)*	48* (60,8%)	9,5 (0,3-39,3)	27,2 (16,8)	14,6 (9,7)	6,44 (1,0)	bd.	51,0 (23,7)	16,88 (16,47)*	DMARDs: 100% MTX: 83,5% TNFi: 6,3% non-TNFi: 7,6%	DMARDs: 1,3	1 wyjściowy csDMARDs: 58* (73,4%) MTX: 61* (77,2%) Doustne kortykosteroidy: 47* (59,5%) Niesteroidowe leki przeciwzapalne: 57* (72,2%)
	PBO+csDMARDs → TOFA 10 mg + csDMARDs (N = 80)	53,3 (10,8)	20 (25,0%)*	60* (75,0%)	10,2 (0,3-49,0)	21,9 (13,0)	13,9 (8,6)	6,14 (1,0)	bd.	49,3 (27,7)	16,54 (18,20)*	DMARDs: 100% MTX: 82,5% TNFi: 6,3% non-TNFi: 0%	DMARDs: 1,4	1 wyjściowy csDMARDs: 50* (62,5%) MTX: 64* (80,0%) Doustne kortykosteroidy: 47* (58,8%) Niesteroidowe leki przeciwzapalne: 51* (63,8%)
Kremer 2012	TOFA + MTX (N = 71)	52 (12,8)	14 (19,7%)*	63 (88,7%)	9,0 (0,5-46,0)	21,5 (bd.)	14,1 (bd.)	6,1 (bd.)	bd.	bd.	18,0 (bd.)	MTX: 100% ≥1 TNFi (niepowodzenie: 5,6%)	DMARDs: 1,7	Glikokortykosteroidy: 41* (57,7%)

Badanie	Grupa	Średni wiek (SD) [lata]	N mężczyzn (%)	Rasa biała (%)	Średni czas trwania choroby (zakres) [lata]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Średnia wartość DAS28(OB) (SD)	% chorych z DAS28(OB) > 5,1 (%)	Średnie OB (SD) [mm/h]	Średnie CRP (SD) [mg/l]	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba DMARDs bez odpowiedniej odpowiedzi/pacjenta	Leczenie współtowarzyszące
Tanaka 2011	PBO+MTX (N = 69)	53 (11,6)	13 (18,8%)*	58 (84,1%)	9,2 (0,5-39,0)	21,6 (bd.)	15,7 (bd.)	6,1 (bd.)	bd.	bd.	18,9 (bd.)	MTX: 100% ≥1 TNFi (niepowodzenie): 2,0%	DMARDs: 1,7	Glikokortykosteroidy: 31* (44,9%)
	TOFA + MTX (N = 27)	50,0 (9,8)	5 (18,5%)*	bd.	8,3 (1,1-26,0)	17,8 (bd.)	15,6 (bd.)	6,0 (bd.)	bd.	bd.	16,6 (bd.)	MTX: 100%	bd.	bd.
	PBO+MTX (N = 28)	50,6 (12,4)	3 (10,7%)*	bd.	8,4 (0,6-24,0)	16,4 (bd.)	13,8 (bd.)	6,0 (bd.)	bd.	bd.	22,3 (bd.)	MTX: 100%	bd.	bd.
TOFA vs ADA (w monoterapii lub skojarzeniu z MTX)														
ORAL Standard	PBO → TOFA 5mg (N = 56)	55,5 (13,7)	13 (23,2%)*	40 (71,4%)	6,9 (bd.)	26,6 (bd.)	16,9 (bd.)	6,6 (bd.)	bd.	52,7	20,3	Inhibitory TNF: 4 (7,1%) Inne leki biologiczne: 4 (7,1%) csDMARDs inne niż MTX: 30 (53,6%)	bd.	Leki przeciwmalaryczne: b.d. Glikokortykosteroidy: 41 (73,2%) Leki obniżające stężenie lipidów: 1 (1,8%)
	PBO → TOFA 10mg (N = 52)	51,9 (13,7)	13 (25,0%)*	35 (67,3%)	9,0 (bd.)	28,1 (bd.)	16,4 (bd.)	6,3 (bd.)	bd.	42,9	11,6	Inhibitory TNF: 5 (9,6%) Inne leki biologiczne: 2 (3,8%) csDMARDs inne niż MTX: 29 (55,8%)	bd.	Leki przeciwmalaryczne: b.d. Glikokortykosteroidy: 31 (59,6%) Leki obniżające stężenie lipidów: 3 (5,8%)
	TOFA 5mg (N = 204)	53,0 (11,9)	30 (14,7%)*	151 (74,0%)	7,6 (bd.)	28,5 (bd.)	16,7 (bd.)	6,6 (bd.)	bd.	48,6	14,9	Inhibitory TNF: 12 (5,9%) Inne leki biologiczne: 2 (1,0%) csDMARDs inne niż MTX: 109 (53,4%)	bd.	Leki przeciwmalaryczne: b.d. Glikokortykosteroidy: 126 (61,8%) Leki obniżające stężenie lipidów: 8 (3,9%)
	ADA (N = 204)	55,5 (13,7)	42 (20,6%)*	148 (72,5%)	8,1 (bd.)	26,7 (bd.)	16,4 (bd.)	6,4 (bd.)	bd.	48,5	17,5	Inhibitory TNF: 16 (7,8%) Inne leki biologiczne: 3 (1,5%) csDMARDs inne niż MTX: 114 (55,9%)	bd.	Leki przeciwmalaryczne: b.d. Glikokortykosteroidy: 125 (61,3%) Leki obniżające stężenie lipidów: 10 (4,9%)

Badanie	Grupa	Średni wiek (SD) [lata]	N mężczyzn (%)	Rasa biała (%)	Średni czas trwania choroby (zakres) [lata]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Średnia wartość DAS28(OB) (SD)	% chorych z DAS28(OB) > 5,1 (%)	Średnie OB (SD) [mm/h]	Średnie CRP (SD) [mg/l]	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba DMARDs bez odpowiedniej odpowiedzi/pacjenta	Leczenie współtowarzyszące
	TOFA (N = 384)	49,7 (12,2)	65 (17%)	296 (77%)	6,1 (0,2-41,6)	15,4 (6,5)	11,2 (5,6)	6,5 (0,9)	bd.	bd.	16,6 (19,3)	Inhibitory TNF: 28 (7%) Inne leki biologiczne: 17 (4%) csDMARDs inne niż MTX: 122 (32%)	bd.	Leki przeciwmalaryczne: b.d. Glikokortykosteroidy: 223 (58%) Leki obniżające stężenie lipidów: b.d. Podanie szczepionki przeciw półpaścowi przy włączeniu do badania: 69 (18%)
<i>Oral Strategy</i>	TOF+MTX (N = 376)	50,0 (13,4)	65 (17%)	286 (76%)	5,4 (0,0-43,5)	15,6 (6,5)	11,8 (5,7)	6,6 (0,9)	bd.	bd.	18,7 (21,9)	Inhibitory TNF: 16 (4%) Inne leki biologiczne: 14 (4%) csDMARDs inne niż MTX: 115 (31%)	bd.	Leki przeciwmalaryczne: b.d. Glikokortykosteroidy: 214 (57%) Leki obniżające stężenie lipidów: b.d. Podanie szczepionki przeciw półpaścowi przy włączeniu do badania: 75 (20%)
	ADA + MTX (N = 386)	50,7 (13,4)	66 (17%)	293 (76%)	6,0 (0,3-42,8)	15,2 (6,7)	11,0 (5,4)	6,5 (1,0)	bd.	bd.	16,7 (21,3)	Inhibitory TNF: 19 (5%) Inne leki biologiczne: 20 (5%) csDMARDs inne niż MTX: 142 (37%)	bd.	Leki przeciwmalaryczne: b.d. Glikokortykosteroidy: 218 (57%) Leki obniżające stężenie lipidów: b.d. Podanie szczepionki przeciw półpaścowi przy włączeniu do badania: 72 (19%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

TOFA + MTX vs PBO + MTX

W badaniach *ORAL Step*, *ORAL Scan* i *ORAL Sync* zastosowano dwie dawki tofacytynibu – 5 i 10 mg BID, z których opisano jedynie pierwszą, jako zgodną z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*). W badaniu *Kremer 2012* poza TOFA 5 mg wyróżniono także dawki 1, 3, 10, 15 i 20 mg, a w *Tanaka 2011* 1, 3 i 10 mg (wszystkie podawane dwa razy dziennie) – analogicznie opisano z nich tylko dawkę zgodną z charakterystyką produktu leczniczego. We wszystkich analizowanych próbach zarówno tofacytynib, jak i placebo podawano w skojarzeniu z csDMARDs. W próbach *ORAL Step*, *ORAL Scan*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011* sprecyzowano, że był to metotreksat, a w badaniu *ORAL Sync* skojarzenie dotyczyło niebiologicznych DMARDs, w tym MTX. W badaniach *ORAL Step*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011* żadne inne biologiczne czy niebiologiczne DMARDs nie były dozwolone.

W części z badań w przypadku stwierdzenia u chorych z grupy placebo braku co najmniej 20% poprawy w liczbie stawów obrzękniętych i wrażliwych (co określano jako brak odpowiedzi na leczenie) wprowadzano badany lek w postaci tzw. *rescue therapy*. W badaniu *ORAL Step* następowało to po trzech miesiącach, a pacjentów przydzielano do wcześniej określonej dawki tofacytynibu z zachowaniem zaślepienia. Pacjentów stosujących wyjściowo tofacytynib, nieodpowiadających na leczenie, także przydzielano ponownie do leczenia tofacytynibem, z zachowaniem wyjściowej dawki (utrzymując zaślepienie). Po 6 miesiącach wszyscy pacjenci z grupy placebo byli przydzieleni do terapii tofacytynibem (z zachowaniem zaślepienia). Podobną procedurę zastosowano w badaniu *ORAL Sync* i *ORAL Scan*, a w próbie *Kremer 2012* pacjenci z grupy placebo nieodpowiadający na leczenie po 3 miesiącach zostawali przydzielani do terapii TOFA 5 mg (przy zachowaniu zaślepienia) – badanie trwało 6 miesięcy. W próbie *Tanaka 2011* leki podawano łącznie przez 3 miesiące.

Interwencje zastosowane w badaniu *ORAL Standard* opisano poniżej.

TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX

W badaniu *ORAL Standard* ocenianą interwencją stanowił tofacytynib w dawce 5 mg lub 10 mg (dwa razy dziennie), podawany także po początkowej fazie placebo. Ponieważ dawka 10 mg nie odpowiada zaleceniom charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*) w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dotyczące jedynie mniejszej dawki tofacytynibu. Ogółem w badaniu zdefiniowano 5 schematów leczenia, wszystkie w połączeniu z MTX: 1) TOFA w dawce 5 mg 2 razy dziennie, 2) TOFA w dawce 10 mg 2 razy dziennie, 3) adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień, 4) placebo przez 3

lub 6 miesięcy, a następnie TOFA w dawce 5 mg 2 razy dziennie oraz 5) placebo przez 3 lub 6 miesięcy, a następnie TOFA w dawce 10 mg 2 razy dziennie. Dodatkowo, badani z grupy placebo, którzy nie uzyskali odpowiedzi po 3 miesiącach, zostali losowo włączeni do terapii TOFA w dawce 5, albo 10 mg 2 razy dziennie, a po upływie 6 miesięcy, wszyscy chorzy otrzymujący placebo zostali poddani ponownej randomizacji do terapii TOFA w dawce 5, albo 10 mg 2 razy dziennie.

Z kolei w badaniu *ORAL Strategy* porównywano trzy grupy pacjentów, otrzymujące: 1) TOFA w dawce 5 mg 2 razy dziennie w monoterapii, 2) TOFA w dawce 5 mg 2 razy dziennie przy kontynuacji terapii MTX stosowanej przed włączeniem do badania, oraz 3) adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień, również łącznie z MTX.

W poniższej tabeli przedstawiono schematycznie czas stosowania poszczególnych interwencji w analizowanych badaniach.

Tabela 13. Graficzna prezentacja interwencji stosowanych w danych okresach obserwacji w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX vs PBO + MTX i TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX.

Badanie	Grupa	Okres obserwacji			
		3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy	24 miesiące
ORAL Step	TOFA 5 mg + MTX				
	PBO + MTX		TOFA 10 mg (nieopisana w raporcie)		
ORAL Scan	TOFA 5 mg + MTX				
	PBO + MTX		chorzy, u których w 12. tygodniu nie stwierdzono ACR20		
			TOFA 10 mg (nieopisana w raporcie)		
			chorzy, u których w 12. tygodniu stwierdzono ACR20	*	
			TOFA 10 mg (nieopisana w raporcie)*		
ORAL Sync	TOFA 5 mg + MTX				
	PBO + MTX		chorzy, u których w 12. tygodniu nie stwierdzono ACR20		
TOFA 10 mg (nieopisana w raporcie)					

Badanie	Grupa	Okres obserwacji			
		3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy	24 miesiące
			chorzy, u których w 12. tygodniu stwierdzono ACR20	* TOFA 10 mg (nieopisana w raporcie)*	
ORAL Standard	TOFA 5 mg + MTX				
	PBO + MTX		chorzy, u których w 12. tygodniu nie stwierdzono ACR20		
			TOFA 10 mg (nieopisana w raporcie)		
	ADA + MTX		chorzy, u których w 12. tygodniu stwierdzono ACR20	* TOFA 10 mg (nieopisana w raporcie)*	
Tanaka 2011	TOFA 5 mg+ MTX				
	PBO + MTX				
Kremer 2012	TOFA 5 mg + MTX				
	PBO + MTX		chorzy, u których w 12. tygodniu nie stwierdzono ACR20		
ORAL Strategy	TOFA 5 mg + MTX				
	TOFA 5 mg				
	ADA + MTX				

■ – TOFA 5 mg; ■ – PBO; ■ – ADA; ■ – TOFA 10 mg;

* – wszyscy chorzy z grupy placebo.

Szczegółowy opis interwencji stosowanych we wszystkich analizowanych próbach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX vs PBO + MTX i TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX.

Badanie	Interwencja	Kontrola
TOFA vs PBO (terapia skojarzona z csDMARDs)		
<i>ORAL Step</i>	<p>tofacytynib w dawce 5 mg (TOFA 5 mg), podawany dwa razy dziennie + MTX (stabilne dawki)[^]</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie zabronione: DMARDs (niebiologiczne lub biologiczne) inne niż MTX • leczenie dozwolone: terapia antymalaryczna (stabilne dawki przez ≥ 8 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanych leków), niesteroidowe leki przeciwzapalne, selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 lub glikokortykosteroidy (≤ 10 mg prednizonu na dzień lub jego równoważnik) – leki musiały być stosowane w stabilnych dawkach przez okres 4 tygodni lub więcej przed pierwszą dawką leków analizowanych w badaniu, a ich dawkowanie utrzymane przez kolejne 3 miesiące 	<p>placebo (PBO \rightarrow TOFA 5 mg), podawane przez 3 miesiące, a następnie TOFA w dawce 5 mg dwa razy dziennie + MTX</p> <p>placebo (PBO \rightarrow TOFA 10 mg), podawane przez 3 miesiące, a następnie TOFA w dawce 10 mg dwa razy dziennie + MTX</p>
<i>ORAL Scan</i>	<p>tofacytynib w dawce 5 mg (TOFA 5 mg), podawany dwa razy dziennie + MTX[^]</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie zabronione: zwiększanie dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych i ogólnoustrojowych kortykosteroidów • leczenie dozwolone: niesteroidowe leki przeciwzapalne i stabilne, niskie dawki glikokortykosteroidów (≤ 10 mg prednizonu na dzień lub jego równoważnik) – redukcja dawki tych leków była dozwolona w oparciu o ocenę bezpieczeństwa 	<p>placebo (PBO \rightarrow TOFA 5 mg), podawane przez 3 lub 6 miesięcy, a następnie TOFA w dawce 5 mg dwa razy dziennie^{^^} + MTX</p> <p>placebo (PBO \rightarrow TOFA 10 mg), podawane przez 3 lub 6 miesięcy, a następnie TOFA w dawce 10 mg dwa razy dziennie^{^^} + MTX</p>
<i>ORAL Sync</i>	<p>tofacytynib w dawce 5 mg (TOFA 5 mg), podawany dwa razy dziennie + csDMARDs[^]</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie zabronione: DMARDs biologiczne lub potencjalnie immunosupresyjne (jak cyklosporyna i azatiopryna) i jakiegokolwiek DMARD, który byłby przeciwwskazany • leczenie dozwolone: niskie dawki glikokortykosteroidów (≤ 10 mg prednizonu na dzień lub jego równoważnik) 	<p>placebo (PBO \rightarrow TOFA 5 mg), podawane przez 3 lub 6 miesięcy, a następnie TOFA w dawce 5 mg dwa razy dziennie^{^^} + csDMARDs</p> <p>placebo (PBO \rightarrow TOFA 10 mg), podawane przez 3 lub 6 miesięcy, a następnie TOFA w dawce 10 mg dwa razy dziennie^{^^} + csDMARDs</p>
<i>Kremer 2012</i>	<p>tofacytynib w dawce 5 mg (TOFA 5 mg), podawany dwa razy dziennie + MTX, przez 24 tygodnie, nie dozwolono zmiany dawkowania^{**}</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie zabronione: DMARDs (niebiologiczne lub biologiczne) inne niż MTX, , induktory CYP3A, inhibitory CYP3A4, CYP3A5 i CYP3A7, stosowanie żywych szczepionek, dożylnych/domięśniowych kortykosteroidów • leczenie dozwolone: pojedyncza redukcja dawki MTX (≤ 5 mg/tydz.) w przypadku zwiększonej aktywności transaminaz ; kwas foliowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opioidy (w dawce równoważnej ≤ 30 mg morfiny na dzień), acetaminofen ($\leq 2,6$ mg/dziennie), i/lub doustne kortykosteroidy (w dawce równoważnej ≤ 10 mg prednizonu na dzień), kortykosteroidy podawane dostawowo w ≤ 2 stawy (w dawce równoważnej ≤ 40 mg metyloprednizolonu na dzień), ale nie w tygodniach, ani pomiędzy wizytami 6 i 12 	<p>placebo (PBO \rightarrow TOFA 5 mg), podawane przez 3 miesiące, a następnie TOFA w dawce 5 mg dwa razy dziennie^{***} + MTX (24 tygodnie łącznie)</p>

Badanie	Interwencja	Kontrola
Tanaka 2011	<p>tofacytynib w dawce 5 mg (TOFA 5 mg), podawany przez 3 miesiące + MTX*</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie zabronione: DMARDs (niebiologiczne lub biologiczne) inne niż MTX oraz terapia immunosupresyjna • leczenie dozwolone: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAIDs), selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2), niskie dawki glikokortykosteroidów (w dawce równoważnej ≤ 10 mg prednizonu na dzień), NSAIDs i COX-2 stosowane w razie potrzeby, ale nie dłużej niż 3 dni, w razie wystąpienia AEs lub ostrych zaostrzeń choroby, ale nie w czasie 24 godzin od planowej oceny stawów 	<p>placebo (PBO), podawane przez 3 miesiące + MTX</p>

TOFA vs ADA (w monoterapii lub skojarzeniu z MTX)

ORAL Standard	<p>tofacytynib w dawce 5 mg (TOFA 5 mg), podawany dwa razy dziennie przez 12 miesięcy[^] + MTX</p>	<p>adalimumab w dawce podskórnej 40 mg co 2 tygodnie przez 12 miesięcy + MTX</p> <p>placebo (PBO → TOFA 5 mg), podawane przez 3, lub 6 miesięcy, a następnie TOFA w dawce 5 mg dwa razy dziennie, łączny czas leczenia 12 miesięcy^{^^} + MTX</p> <p>placebo (PBO → TOFA 10 mg), podawane przez 3, lub 6 miesięcy, a następnie TOFA w dawce 10 mg dwa razy dziennie, łączny czas leczenia 12 miesięcy^{^^} + MTX</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie zabronione: leki modyfikujące przebieg choroby, dożylne/domięśniowe kortykosteroidy, induktory CYP3A, inhibitory CYP3A4, CYP3A5 i CYP3A7, leki przeciw HIV, leki zmniejszające miano limfocytów lub środki alkilujące^{^^^} • leczenie dozwolone: niesteroidowe leki przeciwzapalne, selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2), opioidy (w dawce równoważnej ≤ 30 mg morfiny na dzień), acetaminofen (≤ 2,6 mg/dziennie), niskie dawki doustnych kortykosteroidów (w dawce równoważnej ≤ 10 mg prednizonu na dzień) jeśli były one stosowane w stabilnych dawkach przez ≥ 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanych leków i leki zmniejszające stężenie lipidów
ORAL Strategia	<p>tofacytynib w dawce 5 mg (TOFA 5 mg), podawany dwa razy dziennie przez 12 miesięcy</p> <p>tofacytynib w dawce 5 mg (TOFA 5 mg), podawany dwa razy dziennie przez 12 miesięcy + MTX</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie zabronione: leki modyfikujące przebieg choroby inne niż MTX, induktory i inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 oraz inhibitory CYP2C19, stosowanie żywych szczepionek • leczenie dozwolone: niskie dawki glikokortykosteroidów (w dawce równoważnej ≤ 10 mg prednizonu na dzień), jeśli były one stosowane w stabilnych dawkach przez ≥ 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanych leków 	<p>adalimumab w dawce podskórnej 40 mg co 2 tygodnie przez 12 miesięcy + MTX</p>

- * w badaniu wyróżniono jeszcze grupy chorych, którzy otrzymywali lek w dawce 1 mg, 3 mg i 10 mg, jednak ponieważ dawki te były niezgodne z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*), nie zostały opisane w niniejszym raporcie;
- ** w badaniu wyróżniono jeszcze grupy chorych, którzy otrzymywali lek w dawce 1 mg, 3 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg, jednak ponieważ dawki te były niezgodne z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*), nie zostały opisane w niniejszym raporcie;
- *** po 3 miesiącach chorzy nieuzyskujący 20% zmniejszenia liczby opuchniętych i bolesnych stawów otrzymywali terapię TOFA 5 mg;
- [^] w badaniu wyróżniono jeszcze grupę chorych, którzy otrzymywali lek w dawce 10 mg, jednak ponieważ dawka ta była niezgodna z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*), nie została opisana w niniejszym raporcie;
- ^{^^} pacjenci w grupie placebo, którzy nie uzyskali 20% zmniejszenia liczby opuchniętych i bolesnych stawów po 3 miesiącach, zostali losowo włączeni do terapii TOFA w dawce 5 albo 10 mg 2 razy dziennie, a po upływie 6 miesięcy, wszyscy chorzy otrzymujący placebo zostali poddani ponownej randomizacji do terapii TOFA w dawce 5 albo 10 mg 2 razy dziennie;
- ^{^^^} na podstawie kryteriów włączenia.

1.5.4. Skuteczność kliniczna – TOFA + MTX vs PBO + MTX

W próbach *ORAL Step*, *ORAL Scan* główne analizy dotyczące skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tofacytynibu lub placebo oraz mieli wykonany co najmniej jeden pomiar poza oceną wyjściową. W badaniu *ORAL Scan* taka populacja dotyczyła również oceny bezpieczeństwa, natomiast w *ORAL Step* tolerancję leku analizowano w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków. W podobnej populacji (chorych zrandomizowanych i którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków) wykonano też ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w próbach *ORAL Sync*, *ORAL Standard*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011*.

Wykorzystując dane z badań do metaanalizy, wybierano okres obserwacji określony w definicji głównych punktów końcowych w poszczególnych próbach klinicznych. Dla pozostałych punktów końcowych przyjęto okres obserwacji przed zmianą terapii w grupie kontrolnej na leczenie w ramach tzw. *rescue therapy* lub po takiej zmianie, jeśli w publikacji zaznaczono, że została wykorzystana właściwa imputacja danych (w badaniu *ORAL Standard* zastosowano dwa rodzaje imputacji danych – *with advancement penalty* i *without advancement penalty*; w niniejszej analizie podano wyniki dla tej pierwszej, jak bardziej konserwatywnej, gdyż u chorych z grupy placebo po niepowodzeniu leczenia nie dopuszczano ona żadnej innej odpowiedzi po wdrożeniu u nich terapii tofacytynibem).

W tabeli poniżej zestawiono punkty końcowe i okresy obserwacji wykorzystane w analizie.

Tabela 15. Punkty końcowe i okresy obserwacji uwzględnione w ocenie efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z MTX).

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji		
		0-3 miesiące	3-6 miesięcy	12 miesięcy
ORAL Step	Główny	ACR20 (vs PBO), HAQ-DI, remisja wg DAS28(OB)*		
	Dodatkowe	ACR50, ACR70, DAS28(OB), DAS28(CRP), remisja wg DAS28(CRP), niska aktywność choroby wg DAS28(OB), niska aktywność choroby wg DAS28(CRP), ocena aktywności choroby przez badacza, ocena aktywności choroby przez pacjenta, liczba stawów wrażliwych/bolesnych, liczba stawów obrzękniętych, jakość życia*	ACR20, ACR50, ACR70, HAQ-DI, DAS28(OB), DAS28(CRP), remisja wg DAS28(OB), remisja wg DAS28(CRP), niska aktywność choroby wg DAS28(OB), niska aktywność choroby wg DAS28(CRP)**	

Badanie	Punkt koń-	Okres obserwacji		
ORAL Scan	Główny	ACR20 (vs PBO), remisja wg DAS28(OB), ocena progresji radiologicznej wg skali Sharp/van der Heijde*		
		HAQ-DI*		
	Dodatkowe	ACR50, ACR70, niska aktywność choroby wg DAS28(OB)*		ACR20, ACR50, ACR70, HAQ-DI, DAS28(OB)**
ORAL Sync	Główny	ACR20 (vs PBO), remisja wg DAS28(OB)*		
		HAQ-DI*		
	Dodatkowe	ACR50, ACR70*		
		DAS28(OB), ocena aktywności choroby przez pacjenta, jakość życia*	DAS28(OB)**	
ORAL Standard	Główny	ACR20 (vs PBO), remisja wg DAS28(OB)*		
		HAQ-DI*		
	Dodatkowe	ACR50, ACR70*		ACR20, ACR50, ACR70, HAQ-DI, DAS28(OB)**
		DAS28(OB), ocena aktywności choroby przez pacjenta, jakość życia*		
Kremer 2012	Główny	ACR20 (vs PBO)		
	Dodatkowe	ACR50, ACR70, HAQ-DI, DAS28(CRP), remisja wg DAS28(CRP), ocena aktywności choroby przez badacza, ocena aktywności choroby przez pacjenta, liczba stawów wrażliwych/bolesnych, liczba stawów obrzękniętych, jakość życia*	HAQ-DI, remisja wg DAS28(CRP), ocena aktywności choroby przez badacza, ocena aktywności choroby przez pacjenta, liczba stawów wrażliwych/bolesnych, liczba stawów obrzękniętych*/**	
Tanaka 2011	Główny	ACR20 (vs PBO)		
	Dodatkowe	ACR50, ACR70, HAQ-DI, DAS28(OB), DAS28(CRP), ocena aktywności choroby przez badacza, ocena aktywności choroby przez pacjenta, liczba stawów wrażliwych/bolesnych, liczba stawów obrzękniętych, jakość życia*		

* wszystkie vs PBO;

** osobno w grupie kontynuującej TOFA 5 mg i przechodzącej z PBO na TOFA 5 mg.

1.5.4.1. Odpowiedź ACR20

Szczegółowe dane o częstości uzyskiwania co najmniej 20% poprawy w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (ACR20) z włączonych prób zawiera tabela zamieszczona poniżej. W analizie uwzględniono dane z najdłuższego okresu obserwacji umożliwiającego porównanie tofacytynibu z placebo przed zmianą interwencji w grupie kontrolnej w ramach tzw. *rescue therapy* lub po tej zmianie, ale z wykorzystaniem właściwej metody imputacji danych.

Tabela 16. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR20; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 6 miesięcy w badaniu ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard; 3 miesiące w badaniach ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011						
ORAL Step	132	55 (41,7%) [^]	131	32 (24,4%) [^]	1,71 (1,19; 2,45) p = 0,0039; p = 0,0024**	0,17 (0,06; 0,28) NNT = 6 (4; 17) p = 0,0025
ORAL Scan	321	165* (51,5%) ¹	160	40* (25,3%)	2,06 (1,54; 2,74) p < 0,0001; p < 0,001**	0,26 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
ORAL Sync	315	164 (52,1%)	159	49 (30,8%)	1,69 (1,31; 2,18) p < 0,0001; p < 0,001**	0,21 (0,12; 0,30) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
ORAL Standard	196	101 (51,5%) ²	106	30 (28,3%) ²	1,82 (1,31; 2,54) p = 0,0004; p < 0,001**	0,23 (0,12; 0,34) NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001
Kremer 2012	71	36* (50,7%) ^{^^}	69	23* (33,3%) ^{^^}	1,52 (1,01; 2,28) p = 0,0423; p ≤ 0,05**	0,17 (0,01; 0,33) NNT = 6 (3; 79) p = 0,0344
Tanaka 2011	27	26* (96,3%) ^{***}	28	4* (14,3%) ^{***}	6,74 (2,71; 16,75) p < 0,0001; p < 0,0001**	0,82 (0,67; 0,97) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji;

*** w przypadku danych z użyciem analizy NRI wyniki były podobne, odpowiednio: 88,9% vs 14,3%; obliczone RB wyniosło: 6,22 (95% CI: 2,49; 15,57), p < 0,0001; autorzy próby zaznaczyli, że istotnie większa częstość uzyskiwania ACR20 względem placebo wystąpiła po 1 tygodniu leczenia;

[^] liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 68/132 (51,5%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 30/66 (45,5%); autorzy próby zaznaczyli, że istotnie większa częstość uzyskiwania ACR20 względem placebo wystąpiła po 2 tygodniach leczenia;

^{^^} odsetki w 6. miesiącu wyniosły odpowiednio 47,5% i 34,3%, nieistotne (analiza NRI) obliczone RB wyniosło: 1,38 (95% CI: 0,92; 2,06), p = 0,1209; dane odczytano z wykresu; w publikacji zaznaczono, że wyniki analizy LOCF były podobne; autorzy próby zaznaczyli, że istotnie większa częstość uzyskiwania ACR20 względem placebo wystąpiła po 2 tygodniach leczenia;

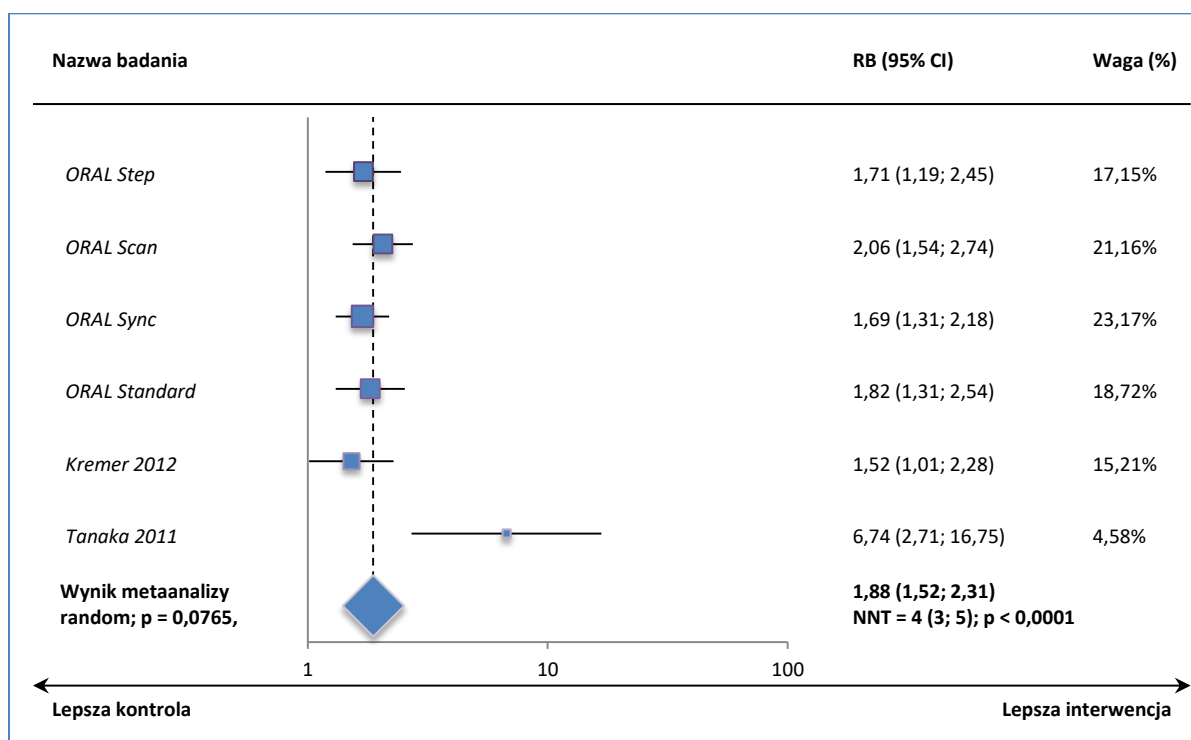
¹ odsetek w 12. miesiącu w grupie pacjentów leczonych TOFA 5 mg wyniósł 48,5%;

² odsetki w 12. miesiącu wyniosły w grupie TOFA 5 mg 48,6%, a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono zamiast placebo 33,2%; dane odczytano z wykresu; analiza *with advancement penalty*; autorzy próby zaznaczyli, że istotnie większa częstość uzyskiwania ACR20 względem placebo wystąpiła po 1 miesiącu leczenia.

We wszystkich analizowanych próbach odnotowano, że odsetek chorych uzyskujących co najmniej 20% poprawę w przebiegu choroby był istotnie większy podczas terapii tofacytynibem w skojarzeniu z MTX w porównaniu do placebo z MTX. W większości badań prawdopodobieństwo uzyskania takiej

odpowiedzi było około 2-krotnie większe, tylko w próbie *Tanaka 2011* osiągnęło ono prawie wartość 7. Przeprowadzona metaanaliza wskazuje, że częstość uzyskiwania ACR20 jest blisko 2-krotnie wyższa podczas terapii tofacetynybem, RB = 1,88 (95% CI: 1,52; 2,31), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001. Jak wskazują dane przedstawione pod tabelą częstość uzyskiwania ACR20 w grupie pacjentów leczonych TOFA 5 mg utrzymywała się w dłuższych okresach obserwacji analizowanych badań. W badaniu *ORAL Step* odnotowano, że u chorych, u których nastąpiła zmiana leczenia (z placebo na tofacetynyb) występowała podobna częstość uzyskiwania ACR20 jak w równoważnym okresie obserwacji u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie tofacetynybem na początku próby.

Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania *ORAL Step*, *ORAL Scan*, *ORAL Sync*, *ORAL Standard*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011*.



1.5.4.2. Odpowiedź ACR50

Informacje o odsetku pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% redukcję objawów choroby (ACR50) odnaleziono we wszystkich analizowanych próbach. Pozyskane informacje zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Liczba i odsetek chorych z z odpowiedzią ACR50; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania *ORAL Step*, *ORAL Scan*, *ORAL Sync*, *ORAL Standard*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011*.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 6 miesięcy w badaniu <i>ORAL Scan</i>, <i>ORAL Sync</i>, <i>ORAL Standard</i>; 3 miesiące w badaniach <i>ORAL Step</i>, <i>Kremer 2012</i> i <i>Tanaka 2011</i>						
<i>ORAL Step</i>	132	35 (26,5%) ^{^^}	131	11 (8,4%) ^{^^}	3,16 (1,68; 5,95) p = 0,0004; p < 0,0001**	0,18 (0,09; 0,27) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
<i>ORAL Scan</i>	321	104* (32,4%) ¹	160	13* (8,4%) ¹	3,99 (2,31; 6,87) p < 0,0001; p < 0,0001**	0,24 (0,18; 0,31) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
<i>ORAL Sync</i>	315	105 (33,3%*)	159	20 (12,8%*)	2,65 (1,71; 4,11) p < 0,0001	0,21 (0,13; 0,28) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
<i>ORAL Standard</i>	196	72* (36,8%) ²	106	13* (12,2%) ²	3,00 (1,74; 5,15) p < 0,0001	0,24 (0,15; 0,34) NNT = 5 (3; 7) p < 0,0001
<i>Kremer 2012</i>	71	25* (34,7%) [^] ***	69	12* (16,9%) [^] ***	2,02 (1,11; 3,70) p = 0,0219; p ≤ 0,05**	0,18 (0,04; 0,32) NNT = 6 (4; 29) p = 0,0143
<i>Tanaka 2011</i>	27	20* (74,5%) [^]	28	4* (14,5%) [^]	5,19 (2,04; 13,20) p = 0,0006; p < 0,001**	0,60 (0,39; 0,81) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji;

*** odsetki w 6. miesiącu wyniosły odpowiednio 33,7% i 22,8%, nieistotne (analiza NRI) obliczone RB wyniosło: 1,46 (95% CI: 0,85; 2,50), p = 0,1704; dane odczytano z wykresu;

[^] dane odczytano z wykresu;

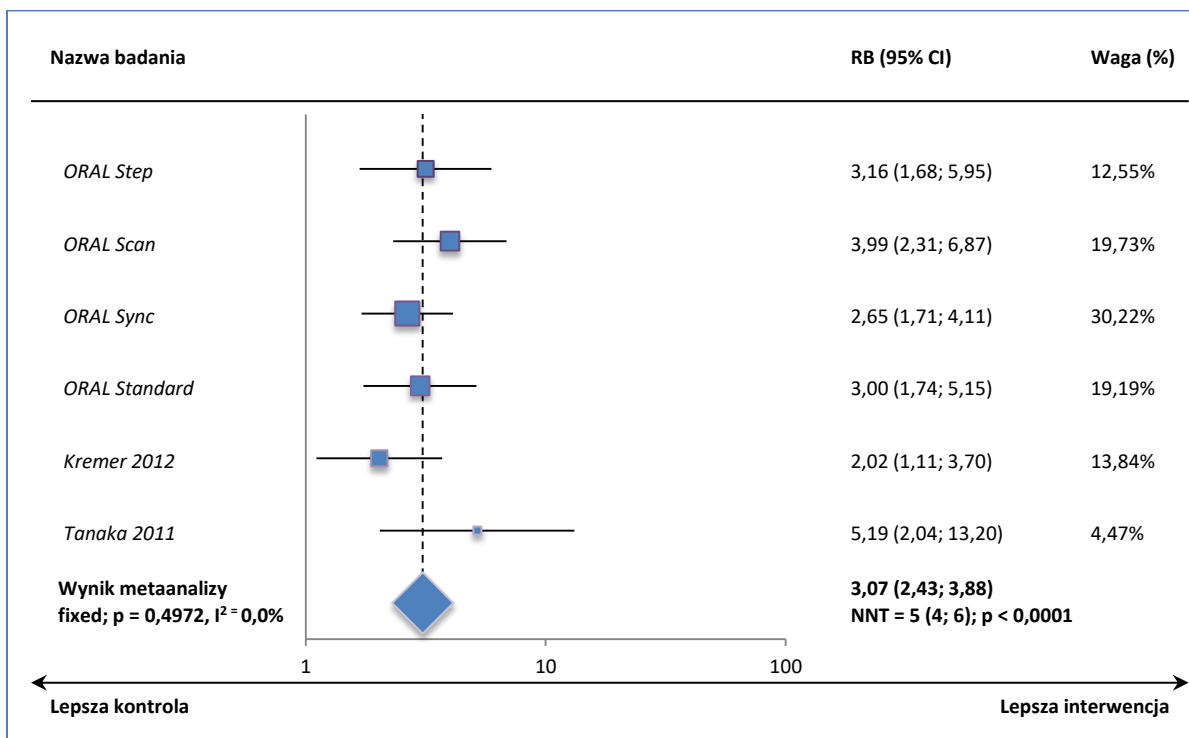
^{^^} liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 49/132 (37,1%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 19/66 (28,8%);

¹ liczby i odsetki w 12. miesiącu w grupie pacjentów leczonych TOFA 5 mg wyniosły 32,7%, a w grupie pacjentów, którym zmieniono placebo na TOFA 5 mg w 6. miesiącu 24,2%; dane odczytano z wykresu;

² odsetki w 12. miesiącu wyniosły w grupie TOFA 5 mg 36,4%, a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono zamiast placebo 20,9%; dane odczytano z wykresu; analiza *with advancement penalty*.

Prawdopodobieństwo uzyskania ACR50 było istotnie, w zależności od analizowanego badania, około 2-5-krotnie wyższe u chorych leczonych tofacytynibem w porównaniu do placebo, obu w skojarzeniu z csDMARDs. Potwierdził to wynik przeprowadzonej metaanalizy – korzyść względna wyniosła RB = 3,07 (95% CI: 2,43; 3,88), NNT = 5 (95% CI: 4; 6) i była to wartość istotna statystycznie (p < 0,0001). Jak wskazują dane przedstawione pod tabelą częstość uzyskiwania ACR50 w grupie pacjentów leczonych TOFA 5 mg utrzymywała się w dłuższych okresach obserwacji analizowanych badań. W badaniu *ORAL Step* odnotowano, że u chorych, u których nastąpiła zmiana leczenia (z placebo na tofacytynib) występowała podobna częstość uzyskiwania ACR50 jak w równoważnym okresie obserwacji u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie tofacytynibem na początku próby.

Wykres 5. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR50; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.



1.5.4.3. Odpowiedź ACR70

Tabela poniżej zawiera liczby i odsetki chorych, którzy w badaniach ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011 osiągnęli co najmniej 70% poprawę przebiegu choroby.

Tabela 18. Liczba i odsetek chorych z z odpowiedzią ACR70; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 6 miesięcy w badaniu ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard; 3 miesiące w badaniach ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011						
ORAL Step	132	18 (13,6%) ^{^^}	131	2 (1,5%) ^{^^}	8,93 (2,11; 37,73) $p = 0,0029$; $p < 0,0001^{**}$	0,12 (0,06; 0,18) NNT = 9 (6; 17) $p = 0,0001$
ORAL Scan	321	47* (14,6%) ¹	160	2* (1,3%) ¹	11,71 (2,88; 47,61) $p = 0,0006$; $p < 0,0001^{**}$	0,13 (0,09; 0,18) NNT = 8 (6; 11) $p < 0,0001$
ORAL Sync	315	41 (13,0%*)	159	5 (3,1%*)	4,14 (1,67; 10,27) $p = 0,0022$	0,10 (0,05; 0,14) NNT = 11 (7; 19) $p < 0,0001$
ORAL Standard	196	40* (20,2%) ²	106	2* (3,4%) ²	10,82 (2,67; 43,88) $p = 0,0009$	0,19 (0,12; 0,25) NNT = 6 (5; 9) $p < 0,0001$

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<i>Kremer 2012</i>	71	13* (17,9% [^])***	69	4* (5,4% [^])***	3,16 (1,08; 9,21) p = 0,0352; p ≤ 0,05**	0,13 (0,02; 0,23) NNT = 8 (5; 51) p = 0,0201
<i>Tanaka 2011</i>	27	8* (31,0% [^])	28	1* (4,8% [^])	8,30 (1,11; 61,95) p = 0,0391; p < 0,01**	0,26 (0,08; 0,45) NNT = 4 (3; 14) p = 0,0059

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji;

*** odsetki w 6. miesiącu wyniosły odpowiednio 19,2% i 7,1%, $p \leq 0,05$ (analiza NRI) obliczone RB wyniosło: 2,72 (95% CI: 1,04; 7,15), $p = 0,0422$; dane odczytano z wykresu;

[^] dane odczytane z wykresu;

^{^^} liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 21/132 (15,8%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 7/66 (10,6%);

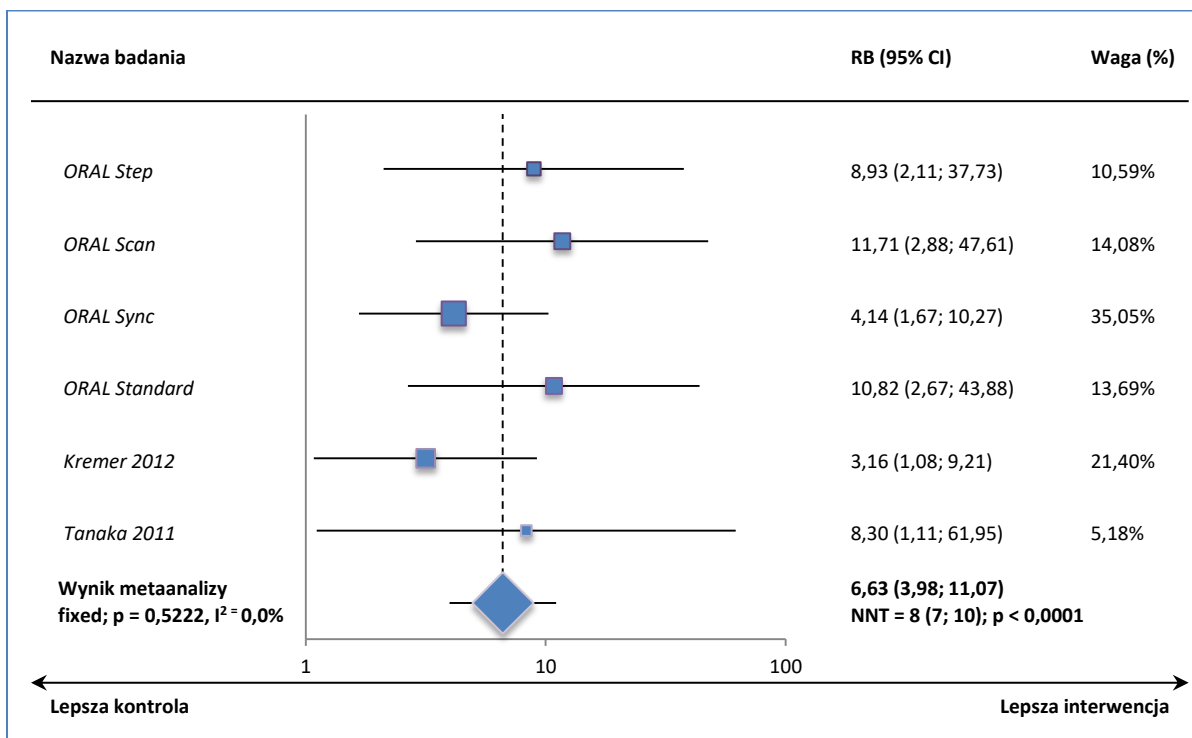
¹ liczby i odsetki w 12. miesiącu w grupie pacjentów leczonych TOFA 5 mg wyniosły 18,8%, a w grupie pacjentów, którym zmieniono placebo na TOFA 5 mg w 6. miesiącu 11,7%; dane odczytano z wykresu;

² odsetki w 12. miesiącu wyniosły w grupie TOFA 5 mg 22,6%, a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono zamiast placebo 10,3%; dane odczytano z wykresu; analiza *with advancement penalty*.

Odsetki chorych uzyskujących 70% poprawę przebiegu RZS były znamienne wyższe podczas terapii tofacytynibem w skojarzeniu z csDMARDs (13,6%, 14,6%, 13%, 20,2%, 17,9% i 31,0% odpowiednio w próbach *ORAL Step*, *ORAL Scan*, *ORAL Sync*, *ORAL Standard*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011*) w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 1,5%, 1,3%, 3,1%, 3,4%, 5,4% i 4,8%). Ponadto, jak wskazują dane przedstawione pod tabelą, częstość uzyskiwania ACR70 w grupie pacjentów leczonych TOFA 5 mg utrzymywała się w dłuższych okresach obserwacji analizowanych badań. W badaniu *ORAL Step* odnotowano, że u chorych, u których nastąpiła zmiana leczenia (z placebo na tofacytynib) występowała podobna częstość uzyskiwania ACR70 jak w równoważnym okresie obserwacji u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie tofacytynibem na początku próby.

Metaanaliza danych potwierdziła wnioskowanie z pojedynczych badań – prawdopodobieństwo uzyskania 70% poprawy w przebiegu RZS było znamienne większe podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do placebo, RB = 6,63 (95% CI: 3,98; 11,07), NNT = 8 (95% CI: 7; 10), $p < 0,0001$.

Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR70; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.



1.5.4.4. Ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI

Wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza HAQ (HAQ-DI) jest narzędziem służącym do oceny stopnia upośledzenia fizycznego u chorych z RZS. Wyższy wynik oznacza większość niepełnosprawność pacjenta. Dane pozyskane z analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wynik oceny niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011							
ORAL Step [#]	117	1,60 (0,66) N = 132	-0,43 (0,43) ^{***}	118	1,63 (0,66) N = 132	-0,18 (0,43) ^{***}	-0,25 (-0,36; -0,14) p < 0,0001; p < 0,0001 ^{##}
ORAL Scan	315 ^{**}	1,4 (0,7)	-0,40 (0,71 [^]) ¹	156 ^{**}	1,3 (0,7)	-0,15 (0,50 [^]) ¹	-0,25 (-0,37; -0,13) p < 0,0001; p < 0,001 ^{##}
ORAL Sync ^{^^}	292	1,44 (0,69) N = 311	-0,46 (0,51 [*]) ²	147	1,35 (0,66) N = 157	-0,21 (0,48 [*]) ²	-0,25 (-0,35; -0,15)

Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
<i>ORAL Standard</i> ^{###}	185	1,50 (0,64) N = 198	-0,54 (0,54*) ³	96	1,14 (0,68) N = 104	-0,24 (0,49*) ³	p < 0,0001; p < 0,0001 ^{##} -0,30 (-0,43; -0,17) p < 0,0001; p < 0,0001 ^{##}
<i>Kremer 2012</i>	64	1,44 (0,67*) N = 71	-0,49 (0,48*) ^{^^}	61	1,20 (0,75*) N = 69	-0,16 (0,47*) ^{^^}	-0,33 (-0,50; -0,16) p = 0,0001; p < 0,001 ^{##}
<i>Tanaka 2011</i>	24	1,2 (bd.) N = 27	-0,49 (0,34*)	24	1,3 (bd.) N = 28	-0,05 (0,44*)	-0,44 (-0,66; -0,22) p = 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** liczebność populacji z wyjściowymi danymi;

*** zmiany (SE) po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły -0,52 (0,02) dla n = 103, a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo -0,55 (0,03) dla n = 51; dane odczytane z wykresu;

dane z publikacji *Strand 2015*;

wartość podana w publikacji;

dane z publikacji *Strand 2016*;

^ dane odczytano z wykresu;

^^ dane z publikacji *Strand 2017*;

^^^ zmiany (SE) w 6. miesiącu wyniosły -0,61 (0,09) dla n = 54, -0,37 (0,09) dla n = 36 i -0,08 (0,07) dla n = 17, odpowiednio dla TOFA 5 mg, PBO (chorzy od początku postający w tej grupie) i chorych z grupy PBO, którzy po 3 miesiącach zostali przypisani do leczenia TOFA 5 mg; obliczone MD dla porównania dwóch pierwszych grup wyniosło: -0,24 (95% CI: -0,50; 0,02);

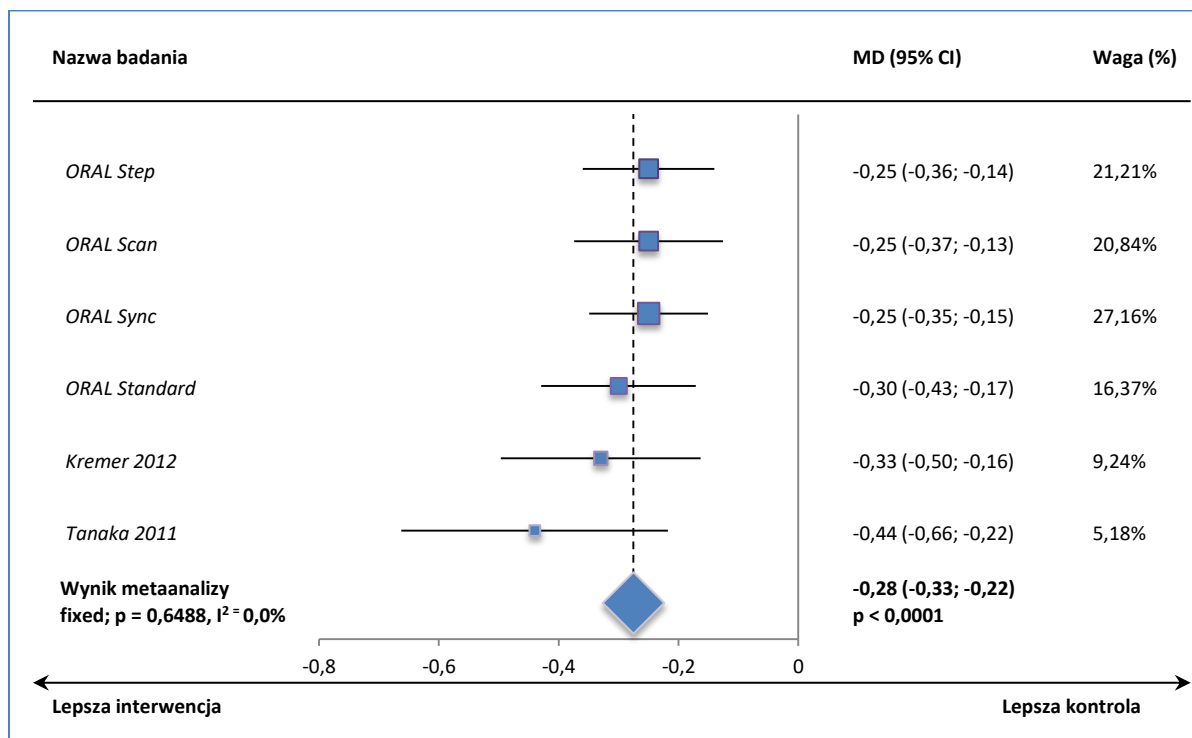
¹ zmiany (SE) w 12. miesiącu w grupie pacjentów leczonych TOFA 5 mg wyniosły -0,46 (0,03), a w grupie pacjentów, którym zmieniono placebo na TOFA 5 mg w 6. miesiącu -0,53 (0,06); dane odczytano z wykresu;

² zmiany (SE) w 6. miesiącu w grupie pacjentów leczonych TOFA 5 mg wyniosły -0,54 (0,03), a w grupie pacjentów z grupy placebo -0,28 (0,05); dane odczytano z wykresu;

³ zmiany (SE) w 12. miesiącu wyniosły w grupie TOFA 5 mg -0,69 (0,04), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono zamiast placebo -0,61 (0,04); dane odczytano z wykresu.

We wszystkich analizowanych próbach odnotowano istotnie większą poprawę wyniku HAQ-DI w grupie tofacetynybu w porównaniu do placebo, stosowanych z csDMARDs. Obserwacje te potwierdziła metaanaliza dostępnych danych, która dowiodła, że niepełnosprawność pacjentów została znacząco bardziej zmniejszona podczas terapii tofacetynybem w porównaniu do grupy kontrolnej, WMD = -0,28 (95% CI: -0,33; -0,22), p < 0,0001.

Wykres 7. Średnia ważona różnica zmian oceny niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI; TO-FA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.



1.5.4.5. Ocena aktywności choroby

1.5.4.5.1. Wskaźnik aktywności choroby DAS28

Wskaźnik aktywności choroby (ang. *Disease Activity Score*, DAS) jest narzędziem służącym do oceny stopnia aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. Wskaźnik ten występuje w kilku wariantach, z których najczęściej spotykane to DAS28 (wskaźnik obliczony na podstawie oceny 28 stawów). Wskaźnik może być wyliczony z wykorzystaniem wartości OB lub wartości stężenia CRP (białka c-reaktywnego). Wyższy wynik oznacza większą aktywność choroby.

Informacje na temat zmiany wartości wskaźnika aktywności choroby DAS28 w oparciu o wartość OB lub stężenie CRP odnaleziono we wszystkich próbach uwzględnionych w analizie. Dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wskaźnik aktywności choroby DAS28(OB) lub DAS28(CRP); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
DAS28(OB)							
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Step, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011							
ORAL Step	109	6,5 (1,1) N = 133	-1,8 (1,46)**	111	6,4 (1,1) N = 132	-0,7 (1,37)**	-1,10 (-1,47; -0,73) p < 0,0001; p < 0,0001 [#]
ORAL Scan	321	6,34 (bd.)	-2,1 (1,43* [^]) ¹	160	6,2* (bd.)	-1,3 (1,77* [^]) ¹	-0,80 (-1,09; -0,51) p < 0,0001; p < 0,0001 [#]
ORAL Sync	258	6,27 (1,0) N = 315	-1,9 (1,28)* ^{^2}	140*	6,29 (1,01)* N = 159	-1,0 (1,13)* ^{^2}	-0,90 (-1,15; -0,65) p < 0,0001
ORAL Standard	204	6,6 (bd.)	-1,9 (0,71)* ^{^3}	108	6,5 (bd.)	-0,9 (0,66)* ^{^3}	-1,00 (-1,16; -0,84) p < 0,0001
Tanaka 2011	24	6,0 (bd.)	-2,8 (0,49*)	24	5,9 (bd.)	-0,7 (0,98*)	-2,10 (-2,54; -1,66) p < 0,0001
DAS28(CRP)							
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011							
ORAL Step	118	5,4 (1,0) N = 133	-1,6 (0,87*)*** [^]	118	5,4 (1,0) N = 132	-0,6 (0,98*)*** [^]	-1,00 (-1,24; -0,76) p < 0,0001; p < 0,0001 [#]
Kremer 2012	71	6,1 (bd.)	-1,69 (bd.) ^{###}	69	6,1 (bd.)	-0,84 (bd.) ^{###}	-0,85 (bd.), IS [#]
Tanaka 2011	24	5,0 (bd.)	-2,4 (0,98*)	24	4,9 (bd.)	-0,7 (0,98*)	-1,70 (-2,25; -1,15) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** zmiany (SE) po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły -2,27 (0,17) dla n = 100, a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo -2,08 (0,18) dla n = 49; dane odczytane z wykresu;

*** zmiany (SE) po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły -1,95 (0,13) dla n = 100, a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo -1,66 (0,14) dla n = 51; dane odczytane z wykresu;

wartość podana w publikacji;

w 6. miesiącu poprawa istotna TOFA 5 mg vs PBO, p < 0,001;

[^] dane odczytano z wykresu;

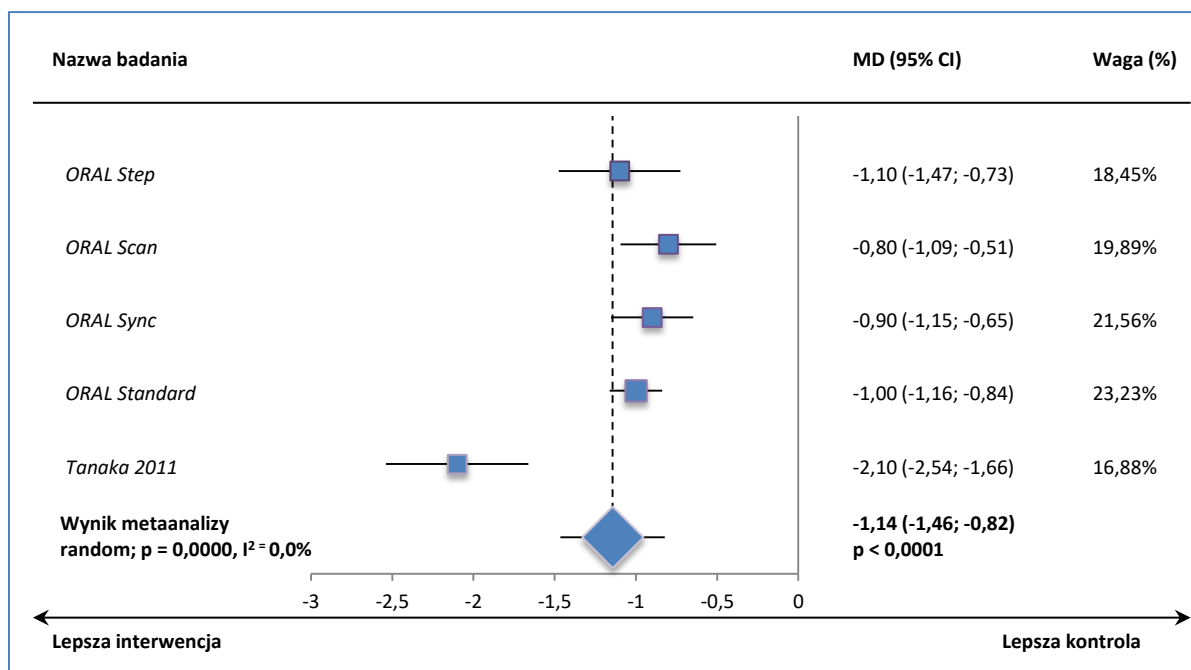
¹ zmiany (SE) w 12. miesiącu w grupie pacjentów leczonych TOFA 5 mg wyniosły -2,3 (0,11), a w grupie pacjentów, którym zmieniono placebo na TOFA 5 mg w 6. miesiącu -2,14 (0,13); dane odczytano z wykresu;

² zmiany (SE) w 6. miesiącu w grupie pacjentów leczonych TOFA 5 mg wyniosły -2,44 (0,08), a w grupie pacjentów z grupy placebo, którzy zaczęli terapię TOFA 5 mg -2,64 (0,14); dane odczytano z wykresu;

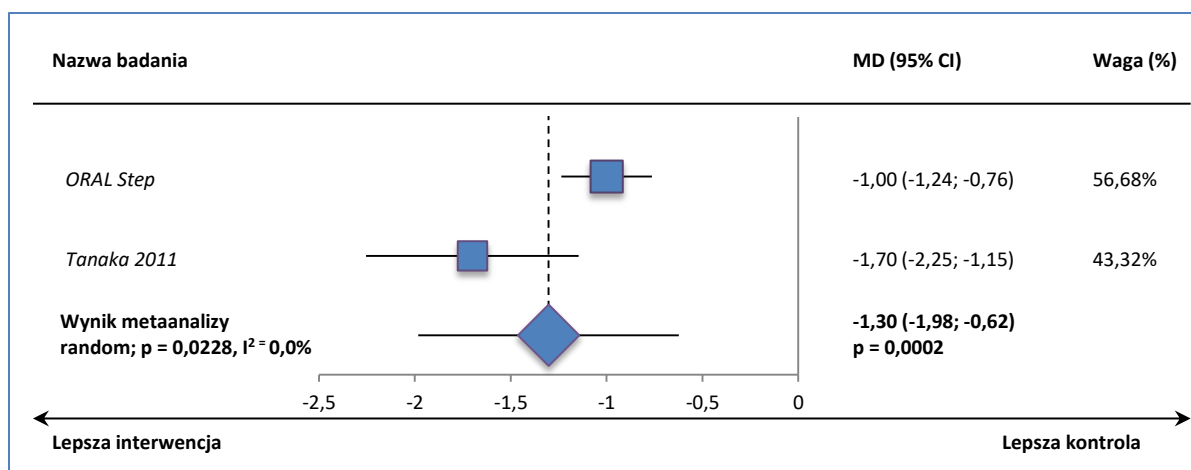
³ zmiany w 12. miesiącu wyniosły w grupie TOFA 5 mg -2,7, a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono zamiast placebo -2,5; dane odczytano z wykresu.

Zarówno ocena z wykorzystaniem wskaźnika DAS28(OB), jak i DAS28(CRP), wykazała, że podczas terapii tofacetynybem aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów jest znamienne, najczęściej o około 1 punkt mniejsza, niż w przypadku grupy kontrolnej. Wnioskowanie potwierdziły wykonane metaanalizy. Redukcja aktywności choroby była znamienne, o około 1,2 punktu większa dla oceny DAS28(OB) i o około 1,30 punktu większa dla oceny DAS28(CRP), odpowiednio WMD = -1,14 (95% CI: -1,46; -0,82), $p < 0,0001$ i MD = -1,30 (95% CI: -1,98; -0,62), $p = 0,0002$.

Wykres 8. Średnia ważona różnica zmian wskaźnika aktywności choroby DAS28(OB); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.



Wykres 9. Średnia ważona różnica zmian wskaźnika aktywności choroby DAS28(CRP); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Tanaka 2011.



1.5.4.5.1.1. Odsetek chorych uzyskujących remisję choroby

Informacje o odsetku chorych uzyskujących remisję choroby, którą w badaniach określano jako wynik wskaźnika aktywności choroby DAS28 < 2,6 punktu (albo w oparciu o wartość OB albo o stężenie CRP), prezentuje tabela poniżej.

Tabela 21. Liczba i odsetek chorych uzyskujących remisję choroby; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard i Kremer 2012.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
DAS28(OB) < 2,6 punktu						
Okres obserwacji: 6 miesięcy w badaniach ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard; 3 miesiące w badaniu ORAL Step						
ORAL Step	119	8 (6,7%)**	120	2 (1,7%)**	4,03 (0,87; 18,60) p = 0,0737; p = 0,0496^^	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0497
ORAL Scan	321	23* (7,2%)#	160	3* (1,6%)	3,82 (1,16; 12,54) p = 0,0270	0,05 (0,02; 0,09) NNT = 19 (12; 57) p = 0,0032
ORAL Sync	284	24 (8,5%)	153	4 (2,6%)	3,23 (1,14; 9,15) p = 0,0270; p = 0,005^^	0,06 (0,02; 0,10) NNT = 18 (11; 58) p = 0,0053
ORAL Standard	177	11 (6,2%)	92	1 (1,1%)	5,72 (0,75; 43,60) p = 0,0926	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0152
DAS28(CRP) < 2,6 punktu						
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Step i Kremer 2012						
ORAL Step	132	27 (20,4%)*	131	6 (4,5%)*	4,47 (1,91; 10,46) p = 0,0006; p < 0,0001^^	0,16 (0,08; 0,24) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001
Kremer 2012	71	12* (16,6%)^^^	69	4* (6,1%)^^^	2,92 (0,99; 8,60) p = 0,0526	0,11 (0,01; 0,21) p = 0,0349

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 10/122 (8,2%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 8/63 (12,7%);

*** liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 35/132 (26,5%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 11/66 (16,7%);

w 12. miesiącu odsetek ten wyniósł 10,6%;

^ dane odczytano z wykresu;

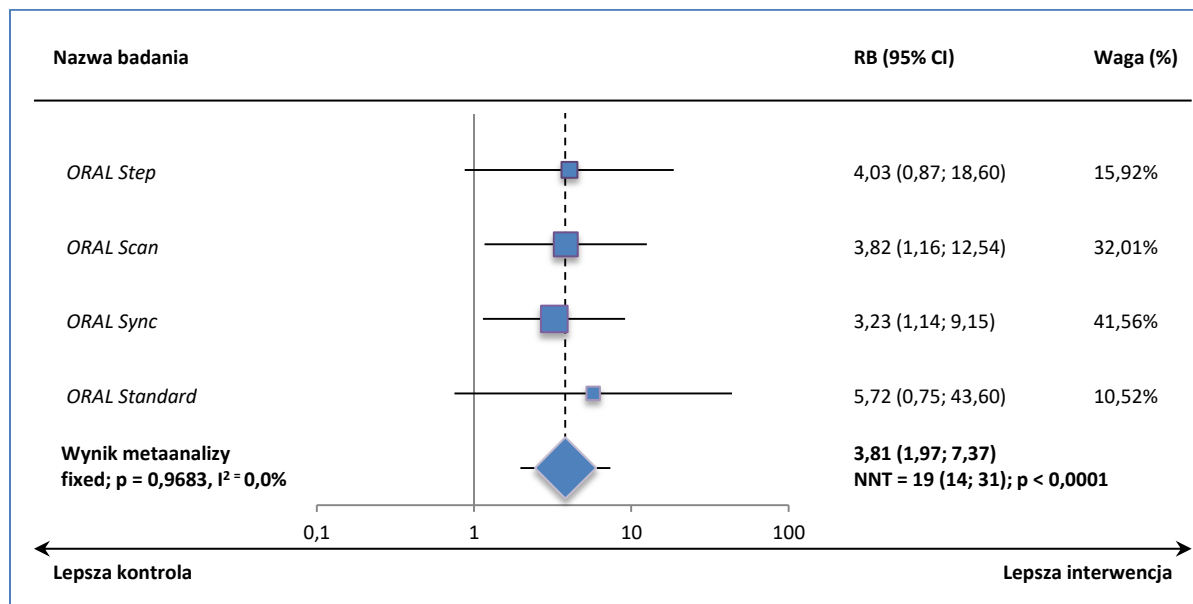
^^ wartość podana w publikacji;

^^^ w 6. miesiącu odsetki wyniosły odpowiednio 28,8% i 10,2%, p ≤ 0,05, obliczone RB wyniosło 2,78 (95% CI: 1,25; 6,15), p = 0,0117.

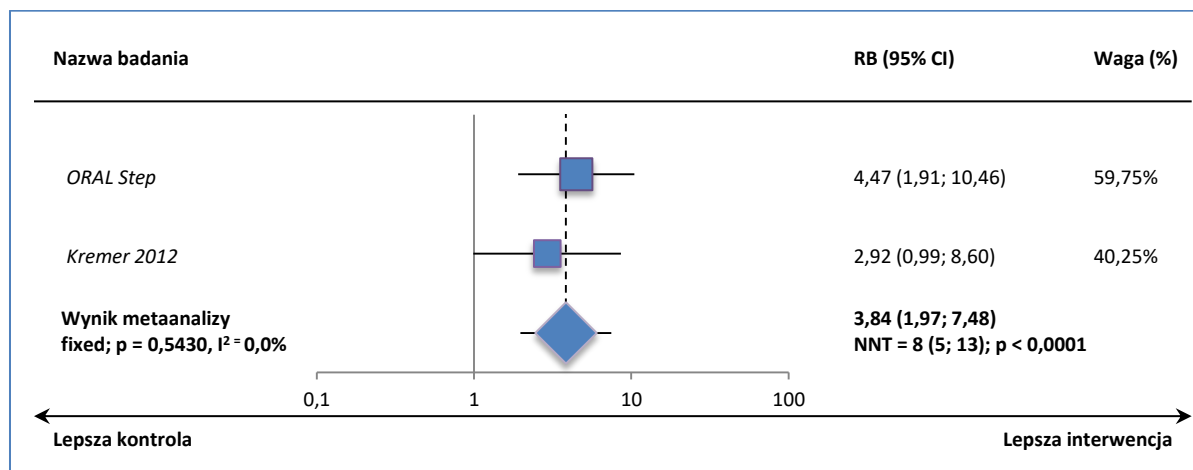
Tylko w badaniach ORAL Scan i ORAL Sync różnice w częstości uzyskiwania remisji choroby w oparciu o wskaźnik DAS28(OB) były istotne statystycznie na korzyść tofacytynibu. Metaanaliza danych z wszystkich badań dowiodła, że prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby wg oceny DAS28(OB) jest istotnie, prawie czterokrotnie większe dla tofacytynibu w porównaniu do placebo, obu skojarzonych z csDMARDs – RB = 3,81 (95% CI: 1,97; 7,37), NNT = 19 (95% CI: 14; 31); p < 0,0001.

Podobnie było w przypadku oceny remisji choroby z wykorzystaniem wskaźnika DAS28(CRP) – obliczona korzyść względna wyniosła 3,84 (95% CI: 1,97; 7,48), NNT = 8 (95% CI: 5; 13) i był to wynik znamieny statystycznie ($p < 0,0001$).

Wykres 10. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby ($DAS28[OB] < 2,6$ punktu); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync i ORAL Standard.



Wykres 11. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby ($DAS28[CRP] < 2,6$ punktu); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Kremer 2012.



1.5.4.5.1.2. Odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby

W badaniu ORAL Step odnaleziono również informacje na temat częstości występowania niskiej aktywności choroby, definiowanej jako wynik DAS28 (w oparciu o wartość OB lub stężenie CRP) $\leq 3,2$ punktu. Informacje te zaprezentowano także w próbie ORAL Scan, jednak dotyczyły one okresu, w którym część chorych z grupy placebo mogła przechodzić na terapię tofacytynibem, a badacze nie zastosowali właściwej metody imputacji danych odnośnie tego punktu końcowego (dlatego nie liczo-

no dla niego RD i zrezygnowano z przeprowadzenia metaanalizy). Pozyskane dane zawiera kolejna tabela.

Tabela 22. Liczba i odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie ORAL Step i ORAL Scan.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
DAS28(OB) ≤ 3,2 punktu						
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniu ORAL Step, 6 miesięcy w badaniu ORAL Scan						
ORAL Step	119	17 (14,3%) [^]	120	6 (5,0%) [^]	2,86 (1,17; 7,00) p = 0,0216; p ≤ 0,05**	0,09 (0,02; 0,17) NNT = 11 (6; 53) p = 0,0139
ORAL Scan	321	46* (14,3%)***	160	5* (3,1%)	nd.; p < 0,0001**	nd.
DAS28(CRP) ≤ 3,2 punktu						
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniu ORAL Step						
ORAL Step	132	45 (34,1%*) ^{^^}	131	13 (9,9%*) ^{^^}	3,44 (1,95; 6,06) p < 0,0001; p < 0,0001**	0,24 (0,15; 0,34) NNT = 5 (3; 7) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji;

*** w 12. miesiącu odsetek ten wyniósł 23,4%;

[^] liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 30/122 (24,6%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 8/63 (12,7%);

^{^^} liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 57/132 (43,2%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 23/66 (34,8%).

Dla obu metod wyznaczania wartości wskaźnika DAS28 (na podstawie wartości OB lub stężenia CRP) w badaniu ORAL Step pacjenci leczeni tofacetynybem istotnie częściej uzyskiwali niską aktywność choroby niż chorzy z grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo osiągnięcia wyniku DAS28 ≤ 3,2 punktu było blisko 3-krotnie większe dla obliczeń opartych na wartości OB i ponad 3-krotnie większe dla obliczeń z użyciem stężenia CRP, odpowiednio RB = 2,86 (95% CI: 1,17; 7,00), NNT = 11 (95% CI: 6; 53), p = 0,0216 i RB = 3,44 (95% CI: 1,95; 6,06), NNT = 5 (95% CI: 3; 7), p < 0,0001.

1.5.4.5.2. Ocena aktywności choroby przez badacza (VAS)

W badaniach (ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011) podano informację o ocenie aktywności choroby przy wykorzystaniu wzrokowej skali analogowej (VAS, z ang. *visual analog scale*), którą przeprowadzali badacze. Dane takie zaprezentowano także w próbie ORAL Scan, jednak dotyczyły one okresu, w którym część chorych z grupy placebo mogła przejść na terapię tofacetynybem, a badacze nie zastosowali właściwej metody imputacji danych odnośnie tego punktu końcowego (dlatego też nie liczone dla niego MD, ani nie uwzględniono go w metaanalizie – wyniki tej próby podano jedynie w przypisach pod tabelą). Tabela poniżej zestawia pozyskane informacje.

Tabela 23. Zmiana aktywności choroby, ocena VAS przez badacza; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011[^]							
ORAL Step	133	65,38 (18,21)	-31,94 (25,40)	132	64,36 (16,70)	-20,29 (23,06)	-11,65 (-17,49; -5,81) p < 0,0001
Kremer 2012	64	54,62 (23,68*) N = 71	-27,33 (21,76*) ^{^^}	60	51,88 (26,42*) N = 69	-15,07 (21,69*) ^{^^}	-12,26 (-19,91; -4,61) p = 0,0017; p ≤ 0,05**
Tanaka 2011	24	bd.	-44,7 (16,17*)	24	bd.	-15,9 (24,98*)	-28,80 (-40,70; -16,90) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

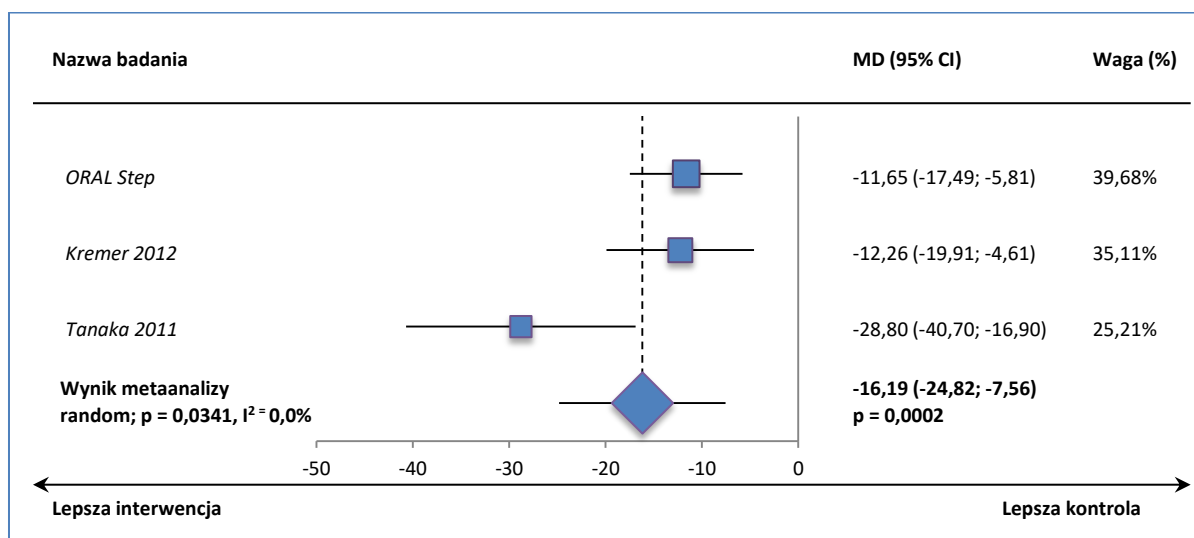
** wartość podana w publikacji;

[^] w badaniu ORAL Scan zmiany (SE) w 6. miesiącu wyniosły odpowiednio -34,4 (1,17) i -23,8 (2,03), p < 0,0001;

^{^^} zmiany (SE) w 6. miesiącu wyniosły -29,84 (3,72) dla n = 55, -21,92 (4,58) dla n = 36 i -15,88 (6,29) dla n = 17, odpowiednio dla TOFA 5 mg, PBO (chorzy od początku postający w tej grupie) i chorych z grupy PBO, którzy po 3 miesiącach zostali przypisani do leczenia TOFA 5 mg; obliczone MD dla porównania dwóch pierwszych grup wyniosło: -7,92 (95% CI: -19,49; 3,65).

We wszystkich analizowanych próbach aktywność choroby mierzona za pomocą skali VAS przez badacza uległa znamiennej większej redukcji podczas terapii tofacytynibem w odniesieniu do placebo – zmiana ta była większa o około 12 punktów w skali VAS, tylko w próbie Tanaka 2011 była widocznie większa i wyniosła blisko 30 punktów. Średnia ważona różnica wyniosła -16,19 (95% CI: -24,82; -7,56) i była to wartość znamienna statystycznie (p = 0,0002) i potwierdziła obserwacje z pojedynczych prób.

Wykres 12. Średnia ważona różnica zmian aktywności choroby, ocena VAS przez badacza; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011.



1.5.4.5.3. Ocena aktywności choroby przez pacjenta (VAS)

Z kolei wyniki oceny aktywności choroby przy wykorzystaniu wzrokowej skali analogowej (VAS, z ang. *visual analog scale*), którą wykonali pacjenci, przedstawiono w badaniach *ORAL Step*, *ORAL Sync*, *ORAL Standard*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011*. Dane takie zaprezentowano także w próbie *ORAL Scan*, jednak dotyczyły one okresu, w którym część chorych z grupy placebo mogła przechodzić na terapię tofacetynybem, a badacze nie zastosowali właściwej metody imputacji danych odnośnie tego punktu końcowego (dlatego nie liczone dla niego MD, ani nie uwzględniono go w metaanalizie, a wynik przedstawiono w przypisach pod tabelą). Informacje z pozostałych prób zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zmiana aktywności choroby, ocena VAS przez pacjenta; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania *ORAL Step*, *ORAL Sync*, *ORAL Standard*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011*.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach <i>ORAL Step</i>, <i>ORAL Sync</i>, <i>ORAL Standard</i>, <i>Kremer 2012</i> i <i>Tanaka 2011</i>[^]							
<i>ORAL Step</i>	114	64,69 (23,22) N = 127	-23,39 (25,95*)	117	61,87 (22,92) N = 127	-9,19 (26,28*)	-14,20 (-20,94; -7,46) p < 0,0001; p < 0,0001***
<i>ORAL Sync</i> [#]	293	59,0 (22,9) N = 311	-24,8 (20,54*)	148	57,9 (23,3) N = 158	-12,5 (20,68*)	-12,30 (-16,37; -8,23) p < 0,0001; p < 0,0001***
<i>ORAL Standard</i> [†]	185	60,04 (21,42) N = 198	-23,79 (22,71*)	96	54,33 (21,42) N = 104	-7,27 (22,05*)	-16,52 (-22,06; -10,98) p < 0,0001; p < 0,0001***
<i>Kremer 2012</i>	64	56,51 (18,96*) N = 71	-33,84 (18,00*) ^{^^}	61	58,30 (15,28*) N = 69	-22,75 (17,96*) ^{^^}	-11,09 (-17,40; -4,78) p = 0,0006; p < 0,001***
<i>Tanaka 2011</i>	24	bd.	-37,5 (20,09*)	24	bd.	-6,9 (21,56*)	-30,60 (-42,39; -18,81) p < 0,0001

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

** dane z publikacji *Strand 2015*;

*** wartość podana w publikacji;

dana z publikacji *Strand 2017*;

† dane z publikacji *Strand 2016*;

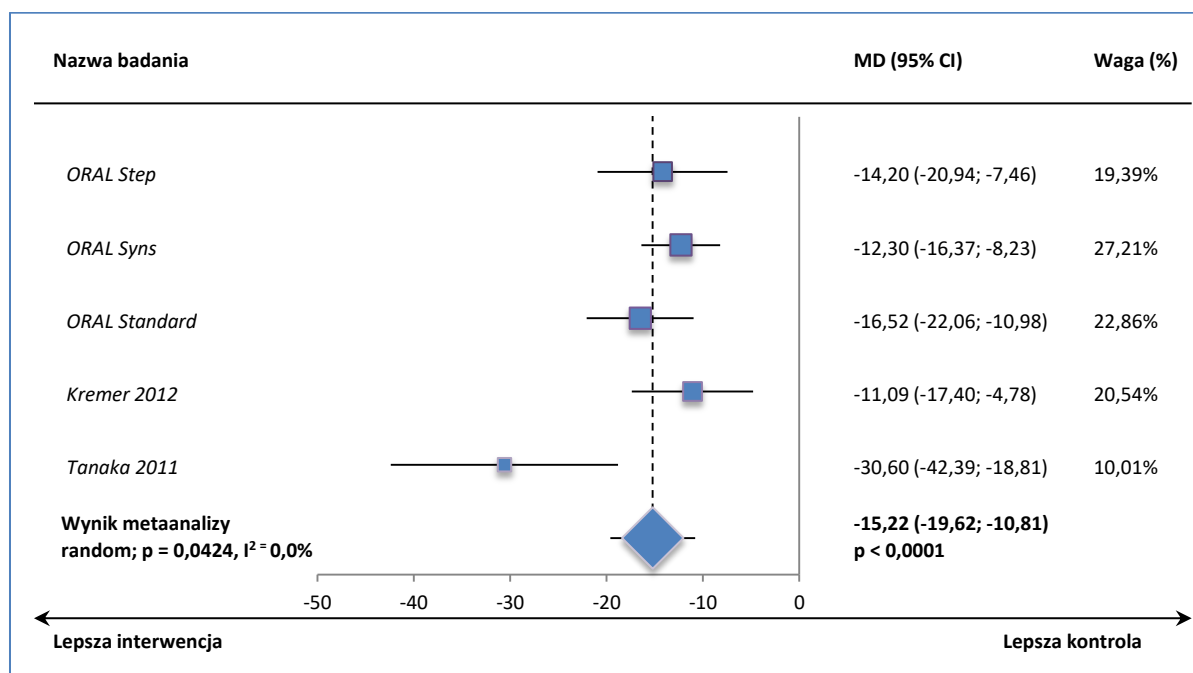
[^] w badaniu *ORAL Scan* zmiany (SE) w 6. miesiącu wyniosły odpowiednio -25,8 (1,40) i -13,6 (2,42), p < 0,0001;

^{^^} zmiany (SE) w 6. miesiącu wyniosły -39,51 (3,08) dla n = 55, -35,06 (3,54) dla n = 36 i -28,06 (5,05) dla n = 17, odpowiednio dla TOFA 5 mg, PBO (chorzy od początku postający w tej grupie) i chorych z grupy PBO, którzy po 3 miesiącach zostali przypisani do leczenia TOFA 5 mg; obliczone MD dla porównania dwóch pierwszych grup wyniosło: -4,45 (95% CI: -13,79; 4,89).

W każdym z odnalezionych badań aktywność choroby oceniana za pomocą skali VAS przez pacjentów uległa istotnie większej redukcji podczas terapii tofacetynybem w porównaniu do placebo. Przepr...

wadzone obliczenia wykazały, że terapia tofacytynibem prowadzi do istotnie większego, o około 16 punktów, zmniejszenia aktywności choroby ocenianej przez pacjentów za pomocą w skali VAS. Średnia ważona różnica zmian wyniosła -15,22 (95% CI: -19,62; -10,81), $p < 0,0001$.

Wykres 13. Średnia ważona różnica zmian aktywności choroby, ocena VAS przez pacjenta; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.



1.5.4.6. Liczba stawów wrażliwych/bolesnych

Poniższa tabela przedstawia dane o zmianie liczby stawów wrażliwych/bolesnych, które odnaleziono w próbie ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011. Dane takie zaprezentowano także w próbie ORAL Scan, jednak dotyczyły one okresu, w którym część chorych z grupy placebo mogła przechodzić na terapię tofacytynibem, a badacze nie zastosowali właściwej metody imputacji danych odnośnie tego punktu końcowego (dlatego też nie liczone dla niego MD, ani nie uwzględniono go w metaanalizie – wyniki tej próby podano jedynie w przypisach pod tabelą).

Tabela 25. Zmiana liczby stawów wrażliwych/bolesnych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Wyjściowa liczba (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Wyjściowa liczba (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011[^]							
ORAL Step	133	28,40 (18,29)	-12,62 (15,64)	132	28,19 (16,74)	-6,88 (14,73)	-5,74 (-9,40; -2,08)

Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Wyjściowa liczba (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Wyjściowa liczba (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
							p = 0,0021
<i>Kremer 2012</i>	64	21,46 (12,98*) N = 71	-12,06 (9,20*)^^	61	21,59 (13,21*) N = 69	-7,63 (9,22*)^^	-4,43 (-7,66; -1,20) p = 0,0072; p ≤ 0,05**
<i>Tanaka 2011</i>	24	17,8 (bd.) N = 27	-14,4 (10,29*)	24	16,4 (bd.) N = 28	-5,1 (7,35*)	-9,30 (-14,36; -4,24) p = 0,0003

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

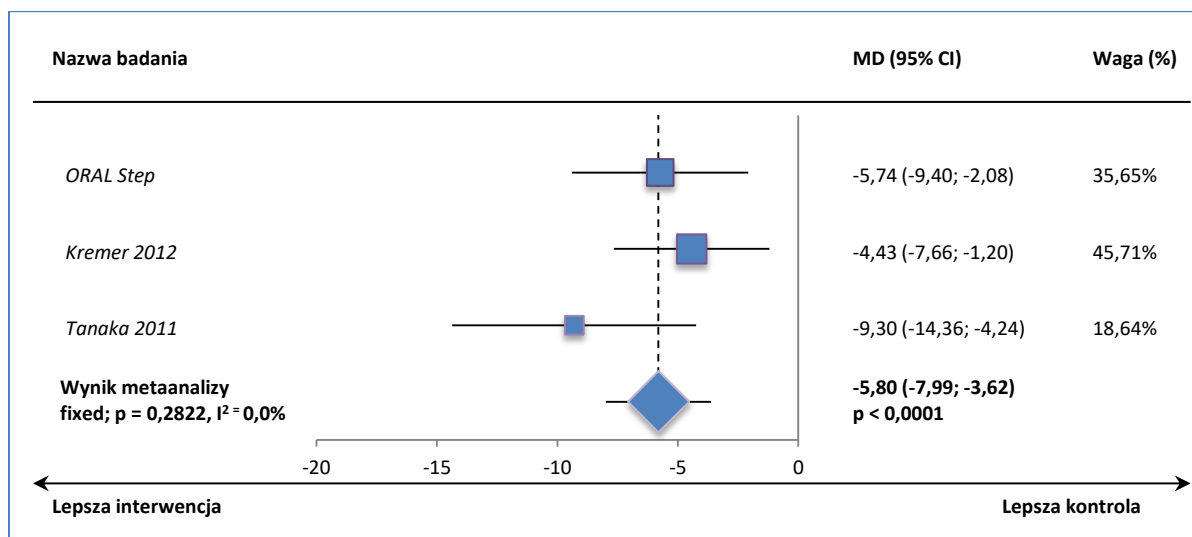
** wartość podana w publikacji;

^ w badaniu *ORAL Scan* zmiany (SE) w 6. miesiącu wyniosły odpowiednio -13,31 (0,66) i -10,25 (1,11), p ≤ 0,05;

^^ zmiany (SE) w 6. miesiącu wyniosły -14,93 (1,58) dla n = 55, -13,17 (1,65) dla n = 36 i -7,59 (3,01) dla n = 17, odpowiednio dla TOFA 5 mg, PBO (chorzy od początku postający w tej grupie) i chorych z grupy PBO, którzy po 3 miesiącach zostali przypisani do leczenia TOFA 5 mg; obliczone MD dla porównania dwóch pierwszych grup wyniosło: -1,76 (95% CI: -6,40; 2,88).

W każdym z analizowanych badań odnotowano, że zmniejszenie liczby stawów wrażliwych/bolesnych było większe podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej. Metaanaliza danych z prób wykazała, że podczas terapii tofacytynibem następuje znamienne większa, o około 6, redukcja liczby bolesnych stawów w odniesieniu do grupy kontrolnej. Średnia ważona różnica zmian wyniosła -5,80 (95% CI: -7,99; -3,62), p < 0,0001.

Wykres 14. Średnia ważona różnica zmian liczby stawów wrażliwych/bolesnych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania *ORAL Step*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011*.



1.5.4.7. Liczba stawów obrzękniętych

W próbach *ORAL Step*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011* oceniono również zmianę liczby stawów obrzękniętych, co prezentuje tabela zamieszczona poniżej. Dane takie zaprezentowano także w próbie *ORAL Scan*, jednak dotyczyły one okresu, w którym część chorych z grupy placebo mogła przechodzić na

terapię tofacytynibem, a badacze nie zastosowali właściwej metody imputacji danych odnośnie tego punktu końcowego.

Tabela 26. Zmiana liczby stawów obrzękniętych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Wyjściowa liczba (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Wyjściowa liczba (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011							
ORAL Step	133	16,20 (10,06)	-8,74 (10,87)	132	17,17 (10,68)	-4,54 (8,90)	-4,20 (-6,59; -1,81) p = 0,0006
Kremer 2012	64	14,06 (7,42*) N = 71	-8,73 (6,16*)^^	61	15,72 (8,81*) N = 69	-6,35 (6,17*)^^	-2,38 (-4,54; -0,22) p = 0,0310; p ≤ 0,05**
Tanaka 2011	24	15,6 (bd.) N = 27	-12,6 (10,29*)	24	13,8 (bd.) N = 28	-2,0 (5,88*)	-10,60 (-15,34; -5,86) p < 0,0001

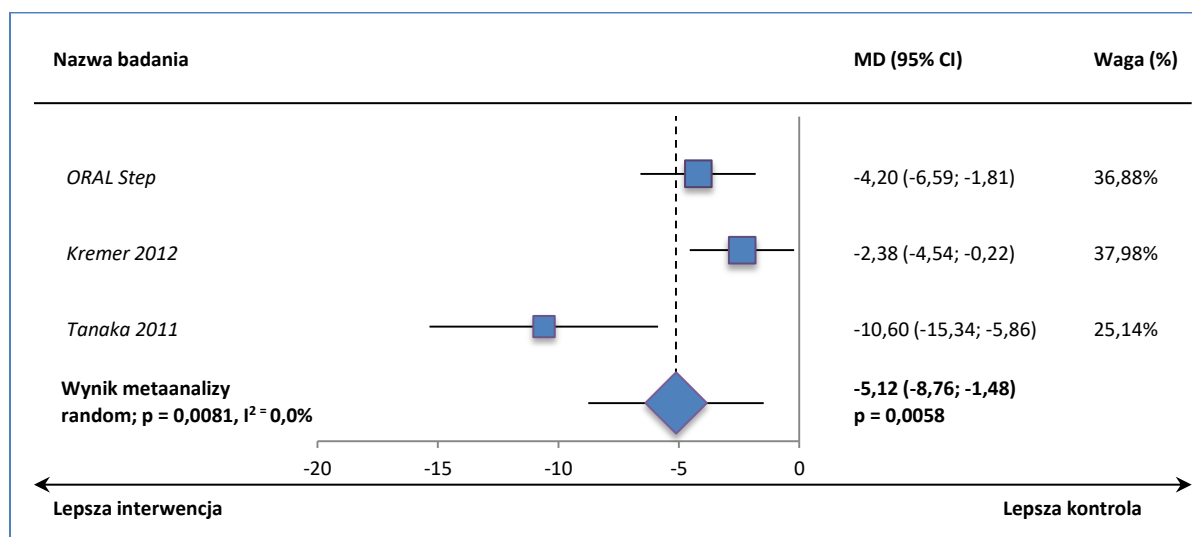
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu ORAL Scan zmiany (SE) w 6. miesiącu wyniosły odpowiednio -9,59 (0,43) i -6,51 (0,72), p < 0,01;

^^ zmiany (SE) w 6. miesiącu wyniosły -10,25 (0,90) dla n = 55, -10,28 (1,24) dla n = 36 i -7,35 (1,57) dla n = 17, odpowiednio dla TOFA 5 mg, PBO (chorzy od początku postający w tej grupie) i chorych z grupy PBO, którzy po 3 miesiącach zostali przypisani do leczenia TOFA 5 mg; obliczone MD dla porównania dwóch pierwszych grup wyniosło: 0,03 (95% CI: -2,90; 2,96).

Dane z wszystkich badań wskazują, że podczas terapii tofacytynibem liczba stawów obrzękniętych uległa większej redukcji w odniesieniu do grupy kontrolnej. Potwierdziła to wykonana metaanaliza – średnia ważona różnica zmian liczby stawów obrzękniętych wyniosła -5,12 (95% CI: -8,76; -1,48) i była to wartość istotna statystycznie (p = 0,0058).

Wykres 15. Średnia ważona różnica zmian liczby stawów obrzękniętych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011.



1.5.4.8. Ocena bólu przez pacjenta (skala VAS)

W 5 badaniach (*Kremer 2009, ORAL Step, Tanaka 2011, ORAL Sync, ORAL Standard*) przedstawiono ocenę bólu, dokonywaną przez pacjentów z użyciem wzrokowej skali analogowej (VAS, z ang. *visual analog scale*). Dane takie zaprezentowano także w próbie *ORAL Scan*, jednak dotyczyły one okresu, w którym część chorych z grupy placebo mogła przechodzić na terapię tofacetynybem, a badacze nie zastosowali właściwej metody imputacji danych odnośnie tego punktu końcowego (dlatego też nie liczone dla niego MD, ani nie uwzględniono go w metaanalizie – wyniki tej próby podano jedynie w przypisach pod tabelą). Odnalezione dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Ocena bólu przez pacjenta, skala VAS; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie Kremer 2012, ORAL Step, Tanaka 2011, ORAL Sync, ORAL Standard.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach <i>ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011</i>**							
<i>ORAL Step</i>	114	65,73 (22,79) N = 127	-27,16 (25,95*)	115	60,74 (23,50) N = 131	-8,26 (25,84*)	-18,90 (-25,61; -12,19) p < 0,0001; p < 0,0001[^]
<i>ORAL Sync</i>	293	57,1 (23,8) N = 311	-24,2 (20,54*)	148	57,1 (22,8) N = 158	-11,4 (20,68*)	-12,80 (-16,87; -8,73) p < 0,0001; p < 0,0001[^]
<i>ORAL Standard</i>	185	59,19 (21,09) N = 198	-26,74 (22,17*)	96	55,03 (21,44) N = 104	-9,50 (21,46*)	-17,24 (-22,65; -11,83) p < 0,0001; p < 0,0001[^]
<i>Kremer 2012</i>	64	54,87 (26,71*) N = 71	-27,37 (22,08*)	61	51,19 (27,74*) N = 69	-13,03 (22,18*)	-14,34 (-22,10; -6,58) p = 0,0003; p < 0,001[^]
<i>Tanaka 2011</i>	24	bd.	-31,4 (22,54*)	24	bd.	-6,0 (22,54*)	-25,40 (-38,15; -12,65) p < 0,0001

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu *ORAL Scan* zmiany (SE) w 6. miesiącu wyniosły odpowiednio -26,4 (1,42) i -15,70 (2,44), p < 0,01;

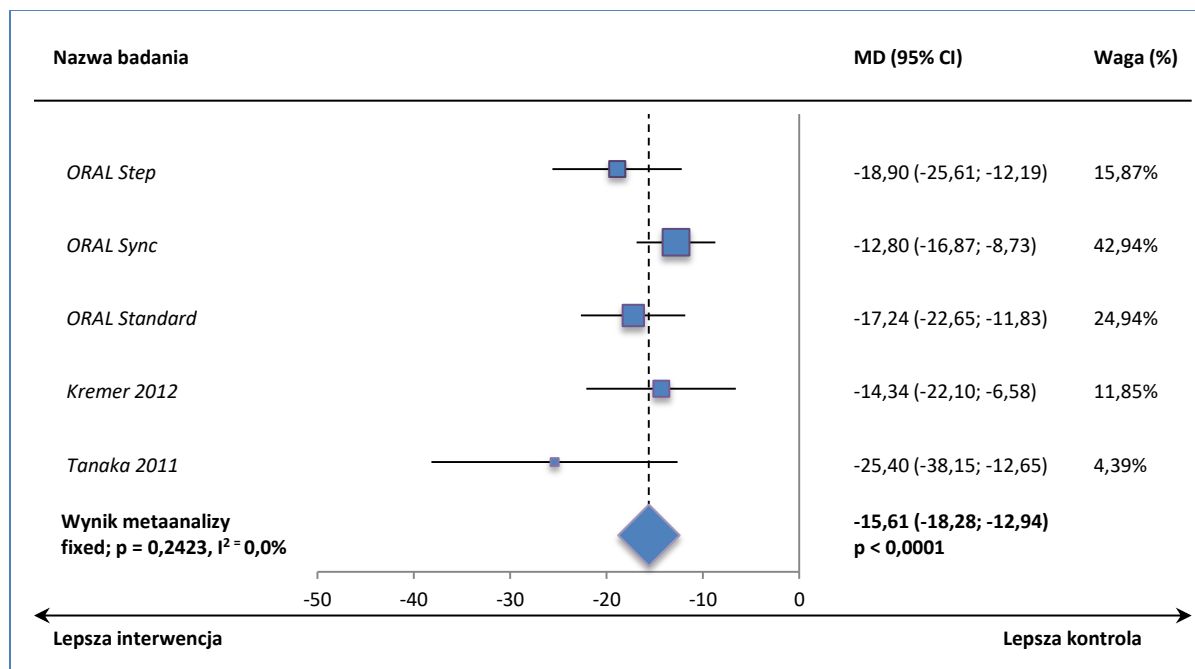
[^] wartość podana w publikacji;

^{^^} zmiany (SE) w 6. miesiącu wyniosły -29,89 (4,16) dla n = 55, -21,08 (5,50) dla n = 36 i -21,18 (6,38) dla n = 17, odpowiednio dla TOFA 5 mg, PBO (chorzy od początku postający w tej grupie) i chorych z grupy PBO, którzy po 3 miesiącach zostali przypisani do leczenia TOFA 5 mg; obliczone MD dla porównania dwóch pierwszych grup wyniosło: -8,81 (95% CI: -22,14; 4,52).

W każdym z badań nasilenie bólu oceniane przez pacjentów za pomocą skali VAS uległo zmniejszeniu – zmiana każdorazowo była liczbowo większa w grupie TOFA + MTX niż w PBO + MTX i znamienne statystycznie na korzyść grupy TOFA + MTX. Wnioskowanie o istotnie większym wpływie TOFA + MTX w porównaniu do PBO + MTX na zmniejszanie bólu chorych potwierdzono w metaanalizie danych

z powyższych badań: WMD = -15,61 (95% CI: -18,28; -12,94), $p < 0,0001$. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych ($p = 0,2423$).

Wykres 16. Średnia ważona różnica zmian punktacji skali VAS – ocena bólu (przez pacjenta); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania Kremer 2009, ORAL Step, Tanaka 2011, ORAL Sync, ORAL Standard.



1.5.4.9. Ocena jakości życia przy użyciu formularza SF-36

Ocenę jakości życia wykonaną za pomocą kwestionariusza SF-36 przedstawiono we wszystkich analizowanych próbach. Wyższy uzyskany wynik oznacza poprawę jakości życia pacjenta. W badaniach *ORAL Step*, *ORAL Standard*, *ORAL Sync* przedstawiono zmianę względem wartości wyjściowej wyniku podskali oceniającej fizyczne funkcjonowanie chorego (PCS, z ang. *Physical Component Summary*) oraz mentalne funkcjonowanie (MCS z ang. *Mental Component Summary*), którą zamieszczono w tabeli poniżej. Z kolei w badaniu *Kremer 2012* podano jedynie, że w okresie 3 miesięcy nie stwierdzono istotnych różnic między TOFA 5 mg względem PBO w ocenie podskal PCS i MCS (istotną [$p \leq 0,05$] poprawę w drugiej podskali względem placebo odnotowano po 6 miesiącach, czyli w okresie, kiedy część pacjentów z grupy placebo mogła już przejść na leczenie TOFA 5 mg).

Tabela 28. Ocena jakości życia – podskala PCS i MCS kwestionariusza SF-36; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Standard, ORAL Sync.

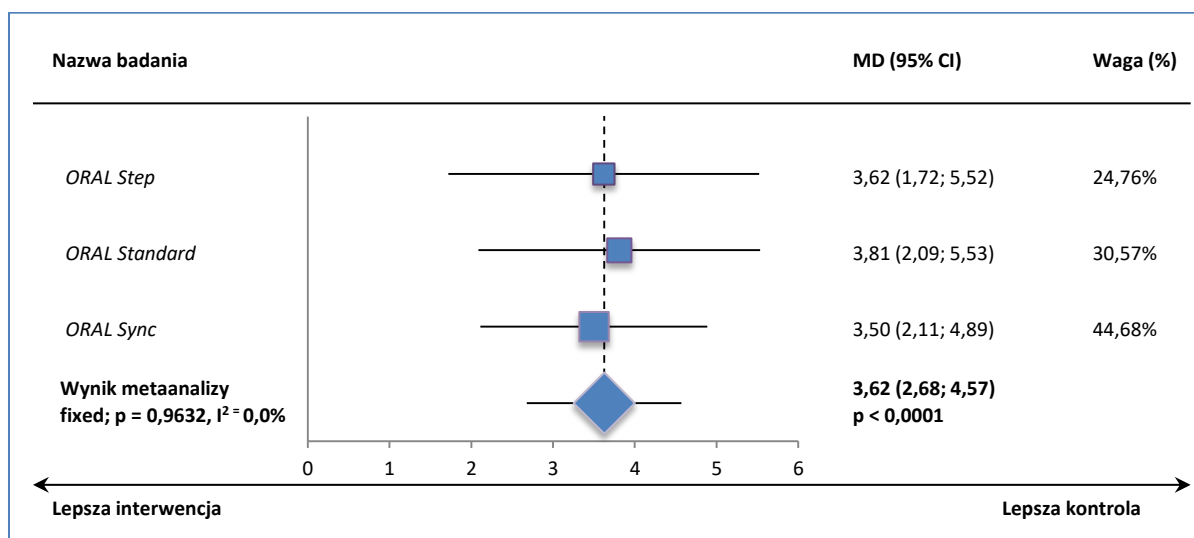
Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Podskala oceniająca fizyczne funkcjonowanie chorego (PCS)							
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach: ORAL Step, ORAL Standard, ORAL Sync							
ORAL Step	118	30,72 (9,29) N = 133	5,65** (7,39*)	116	29,98 (7,99) N = 132	2,03 (7,43*)	3,62 (1,72; 5,52) p = 0,0002; p < 0,0001**
ORAL Standard	184	33,14 (7,74) N = 198	6,98 (7,05*)	96	33,07 (6,28) N = 104	3,17 (6,86*)	3,81 (2,09; 5,53) p < 0,0001; p < 0,0001**
ORAL Sync	293	32,4 (7,8) N = 312	5,9 (6,85*)	146	32,7 (7,6) N = 158	2,4 (7,25*)	3,50 (2,11; 4,89) p < 0,0001; p < 0,0001**
Podskala oceniająca psychiczne funkcjonowanie chorego (MCS)							
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach: ORAL Step, ORAL Standard, ORAL Sync							
ORAL Step	118	42,82 (12,69) N = 133	3,52 (9,99*)	116	41,34 (13,25) N = 132	0,37 (10,12*)	3,15 (0,57; 5,73) p = 0,0166; p < 0,05**
ORAL Standard	184	39,78 (11,69) N = 198	3,16 (8,95*)	96	43,25 (10,67) N = 104	1,77 (8,62*)	1,39 (-0,79; 3,57) p = 0,2116
ORAL Sync	293	40,9 (12,6) N = 312	4,4 (8,56*)	146	41,7 (11,6) N = 158	1,6 (8,46*)	2,80 (1,11; 4,49) p = 0,0012; p < 0,05**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji.

W próbach ORAL Step, ORAL Standard i ORAL Sync u chorych otrzymujących TOFA + MTX w porównaniu do PBO + MTX uzyskano większą poprawę punktacji podskal oceniających fizyczne i psychiczne funkcjonowanie chorego (PCS i MCS). W przeprowadzonych metaanalizach wykazano, że dodanie TOFA do MTX, w porównaniu do samego MTX, wpływa na istotną redukcję punktacji poskali PCS, WMD = 3,62 (95% CI: 2,68; 4,57), p < 0,0001, i podskali MCS, WMD = 2,45 (95% CI: 1,27; 3,63), p < 0,0001. Obydwie metaanalizy wykonano modelem efektów stałych ze względu na nieznamiennej heterogeniczność danych, odpowiednio p = 0,9632 i p = 0,5021.

Wykres 17. Średnia ważona różnica zmian punktacji podskali SF-36 – ocena funkcjonowania fizycznego (PCS); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



Wykres 18. Średnia ważona różnica zmian punktacji podskali SF-36 – ocena funkcjonowania psychicznego (MCS); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.

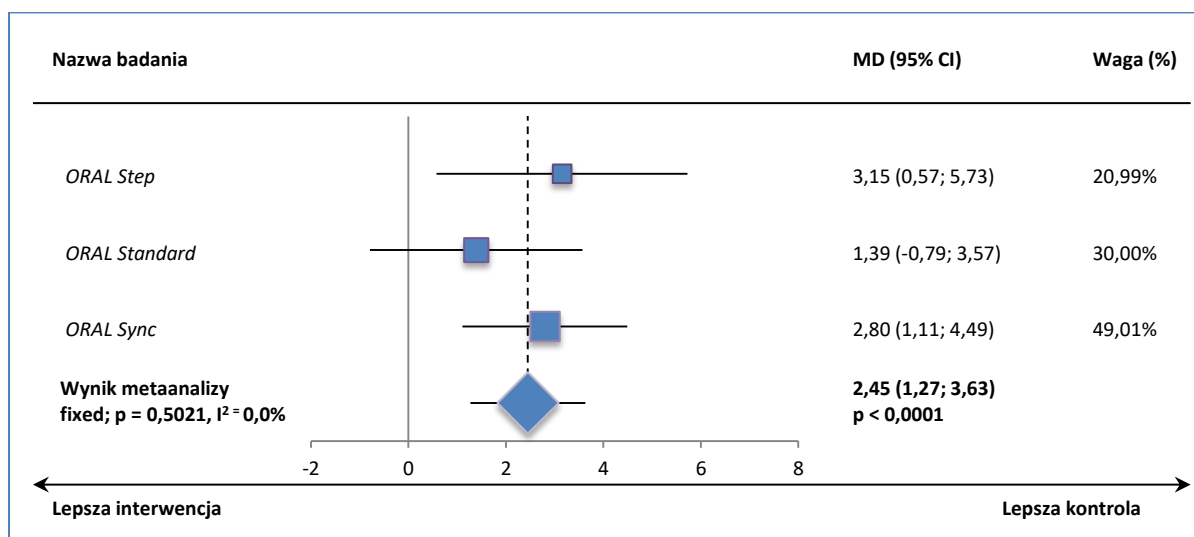


Tabela 29. Ocena jakości życia – zmiany punktacji poszczególnych domen kwestionariusza SF-36; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Standard, ORAL Sync.

Domena kwestionariusza SF-36**	Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p^*
		N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące: ORAL Step, ORAL Standard, ORAL Sync								
funkcjonowanie fizyczne	ORAL Step	118	30,54 (10,76) N = 133	4,61 (8,58*)	117	28,32 (9,30) N = 132	1,55 (8,76*)	3,06 (0,84; 5,28) $p = 0,0068$; $p < 0,05^{**}$
	ORAL Standard	184	32,06 (9,53) N = 198	6,24 (8,41*)	96	32,38 (9,44) N = 104	2,98 (8,13*)	3,26 (1,21; 5,31) $p = 0,0018$;

Domena kwestionariusza SF-36**	Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
		N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego	ORAL Sync	294	32,5 (9,6) N = 312	4,5 (8,57*)	147	32,8 (9,6) N = 158	1,7 (8,49*)	p < 0,05** 2,80 (1,11; 4,49) p = 0,0012; p < 0,001**
	ORAL Step	118	33,66 (10,21) N = 133	4,60 (9,02*)	117	32,53 (9,66) N = 132	1,70 (9,19*)	2,90 (0,57; 5,23) p = 0,0146; p < 0,05**
	ORAL Standard	185	33,91 (9,09) N = 198	6,01 (8,43*)	96	34,55 (7,99) N = 104	2,9 (8,23*)	3,11 (1,05; 5,17) p = 0,0031; p < 0,05**
	ORAL Sync	294	33,7 (9,7) N = 312	5,7 (8,57*)	147	33,9 (9,6) N = 158	2,6 (8,49*)	3,10 (1,41; 4,79) p = 0,0003; p < 0,001**
odczuwanie bólu	ORAL Step	118	31,09 (8,13) N = 133	8,05 (8,36*)	117	31,95 (7,70) N = 132	2,49 (8,44*)	5,56 (3,41; 7,71) p < 0,0001; p < 0,0001**
	ORAL Standard	184	33,46 (7,56) N = 198	8,18 (8,41*)	96	34,58 (6,60) N = 104	3,73 (8,23*)	4,45 (2,39; 6,51) p < 0,0001; p < 0,0001**
	ORAL Sync	294	33,4 (7,3) N = 312	7,3 (6,86*)	147	34,2 (7,5) N = 158	3,9 (7,27*)	3,40 (2,01; 4,79) p < 0,0001; p < 0,0001**
ogólne postrzeganie zdrowia	ORAL Step	118	35,84 (9,50) N = 133	3,68 (6,84*)	117	34,82 (8,67) N = 132	0,66 (6,92*)	3,02 (1,26; 4,78) p = 0,0008; p < 0,001**
	ORAL Standard	185	35,30 (8,90) N = 198	4,44 (6,94*)	96	36,33 (8,44) N = 104	2,12 (6,76*)	2,32 (0,62; 4,02) p = 0,0073; p < 0,05**
	ORAL Sync	294	34,0 (9,1) N = 312	5,3 (6,86*)	147	34,7 (8,3) N = 158	1,3 (7,27*)	4,00 (2,61; 5,39) p < 0,0001; p < 0,0001**
witalność	ORAL Step	118	39,71 (9,87) N = 133	6,40 (9,67*)	117	38,41 (10,77) N = 132	2,20 (9,73*)	4,20 (1,72; 6,68) p = 0,0009; p < 0,001**
	ORAL Standard	185	40,57 (9,24) N = 198	4,97 (8,30*)	96	42,61 (8,93) N = 104	2,21 (8,03*)	2,76 (0,74; 4,78) p = 0,0075; p < 0,05**
	ORAL Sync	294	40,8 (10,3) N = 312	6,3 (8,57)***	147	41,3 (9,4) N = 158	2,6 (8,49*)	3,70 (2,01; 5,39) p < 0,0001; p < 0,0001**
funkcjonowanie społeczne	ORAL Step	118	37,40 (13,10) N = 133	4,20 (9,89*)	117	35,95 (12,39) N = 132	0,76 (10,06*)	3,44 (0,89; 5,99) p = 0,0082; p < 0,05**
	ORAL Standard	185	36,25 (10,79) N = 198	5,39 (9,25*)	96	39,44 (11,26) N = 104	3,46 (8,92*)	1,93 (-0,32; 4,18) p = 0,0932
	ORAL Sync	294	36,2 (11,2) N = 312	5,2 (8,57*)	147	36,9 (11,6) N = 158	1,7 (8,49*)	3,50 (1,81; 5,19) p < 0,0001; p < 0,0001**

Domena kwestionariusza SF-36**	Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
		N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne	ORAL Step	118	37,58 (14,08) N = 133	3,00 (11,95*)	116	35,52 (14,22) N = 132	-0,82 (12,06*)	3,82 (0,74; 6,90) p = 0,0149; p < 0,05**
	ORAL Standard	185	34,07 (12,52) N = 198	4,07 (10,61*)	96	37,30 (12,06) N = 104	2,1 (10,29*)	1,97 (-0,62; 4,56) p = 0,1359
	ORAL Sync	294	35,5 (13,7) N = 312	3,9 (10,27*)	147	35,4 (13,0) N = 158	2,3 (10,87*)	1,60 (-0,47; 3,67) p = 0,1304
zdrowie psychiczne	ORAL Step	118	40,66 (11,63) N = 133	4,22 (9,45*)	117	39,69 (12,66) N = 132	1,43 (9,63*)	2,79 (0,35; 5,23) p = 0,0250; p < 0,05**
	ORAL Standard	185	39,00 (11,42) N = 198	3,36 (8,70*)	96	41,08 (10,61) N = 104	2,02 (8,52*)	1,34 (-0,79; 3,47) p = 0,2175
	ORAL Sync	294	39,9 (12,5) N = 312	4,8 (8,57*)	147	41,5 (11,4) N = 158	1,5 (8,49*)	3,30 (1,61; 4,99) p = 0,0001; p < 0,0001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji.

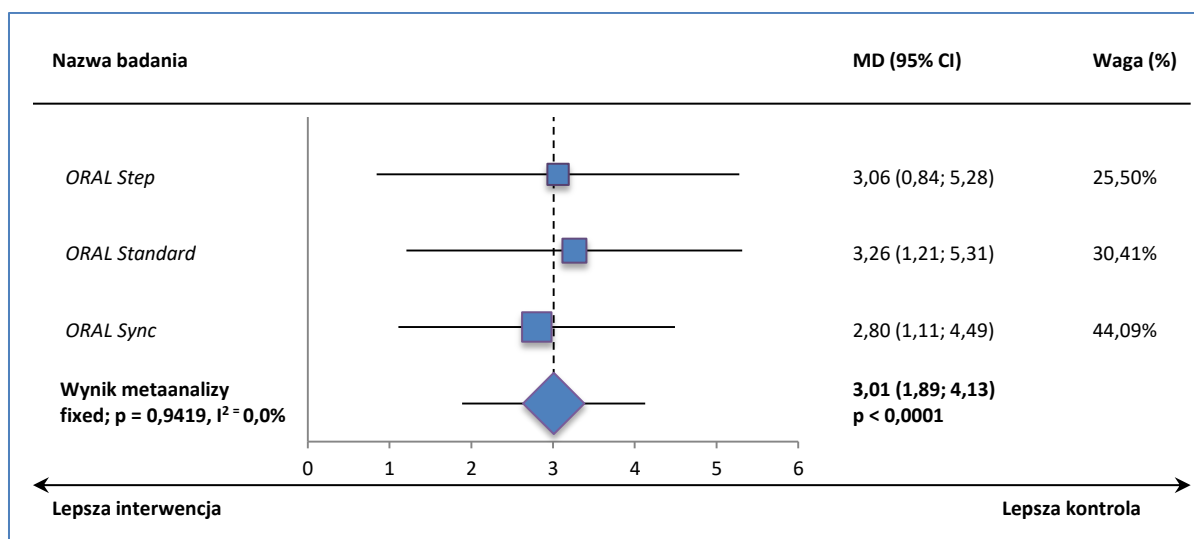
W siedmiu domenach kwestionariusza SF-36 (funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne postrzeganie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne) w każdym z badań w grupie TOFA + MTX uzyskano istotnie lepszą poprawę wyniku w porównaniu do grupy PBO + MTX (większe zmiany). Spośród tych 8 domen kwestionariusza SF-36, tylko w jednej (wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne) różnice między grupami z poszczególnych badań nie były istotne statystycznie, ale liczbowo większe zmiany uzyskano w grupie TOFA + MTX (większa poprawa).

Uzyskane wyniki potwierdzono w metaanalizach (przedstawione kolejno na wykresach poniżej) przeprowadzonych z użyciem modelu *fixed* (nieistotna heterogeniczność danych z badań). W metaanalizach wykazano, w grupie TOFA + MTX w porównaniu do PBO+MTX, istotnie większą poprawę skali SF-36 w obrębie domen oceniających:

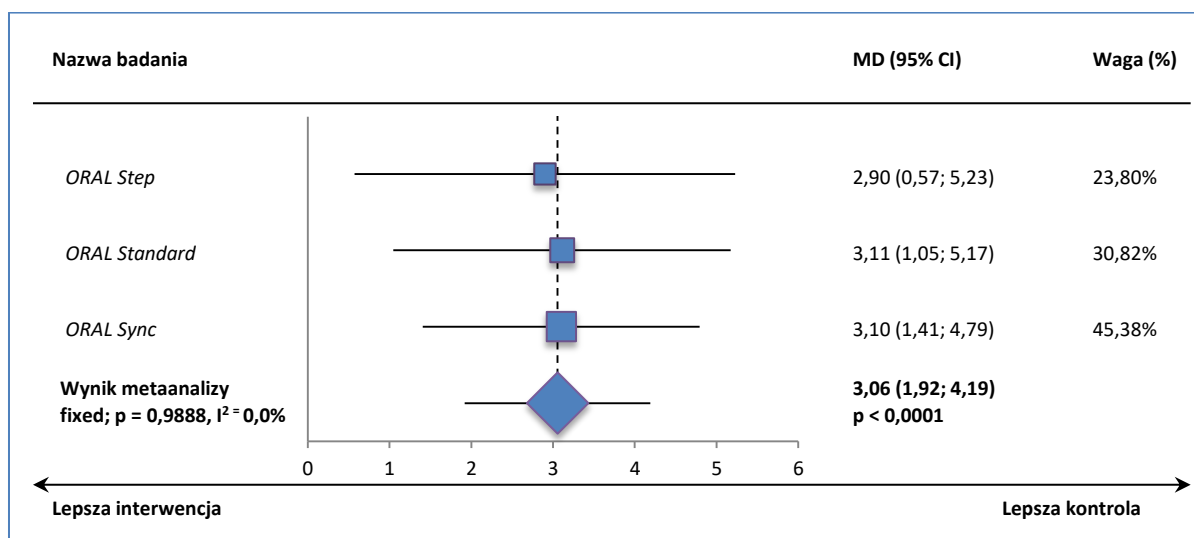
- funkcjonowanie fizyczne: WMD = 3,01 (95% CI: 1,89; 4,13), p < 0,0001,
- ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego: WMD = 3,06 (95% CI: 1,92; 4,19), p < 0,0001,
- odczuwanie bólu: WMD = 4,15 (95% CI: 3,13; 5,17), p < 0,0001,
- ogólne postrzeganie zdrowia: WMD = 3,23 (95% CI: 2,31; 4,15), p < 0,0001,
- witalność: WMD = 3,50 (95% CI: 2,36; 4,64), p < 0,0001,
- funkcjonowanie społeczne: WMD = 3,04 (95% CI: 1,85; 4,23), p < 0,0001,
- wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne: WMD = 2,20 (95% CI: 0,76; 3,64), p = 0,0027,

- oraz zdrowie psychiczne: WMD = 2,60 (95% CI: 1,44; 3,76), $p < 0,0001$.

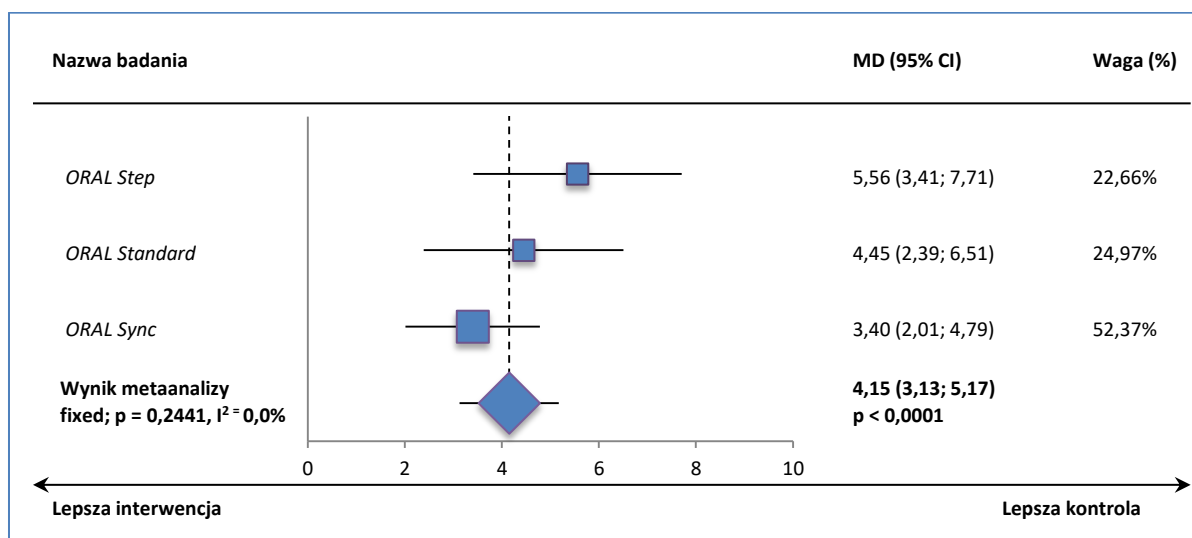
Wykres 19. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena funkcjonowania fizycznego; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



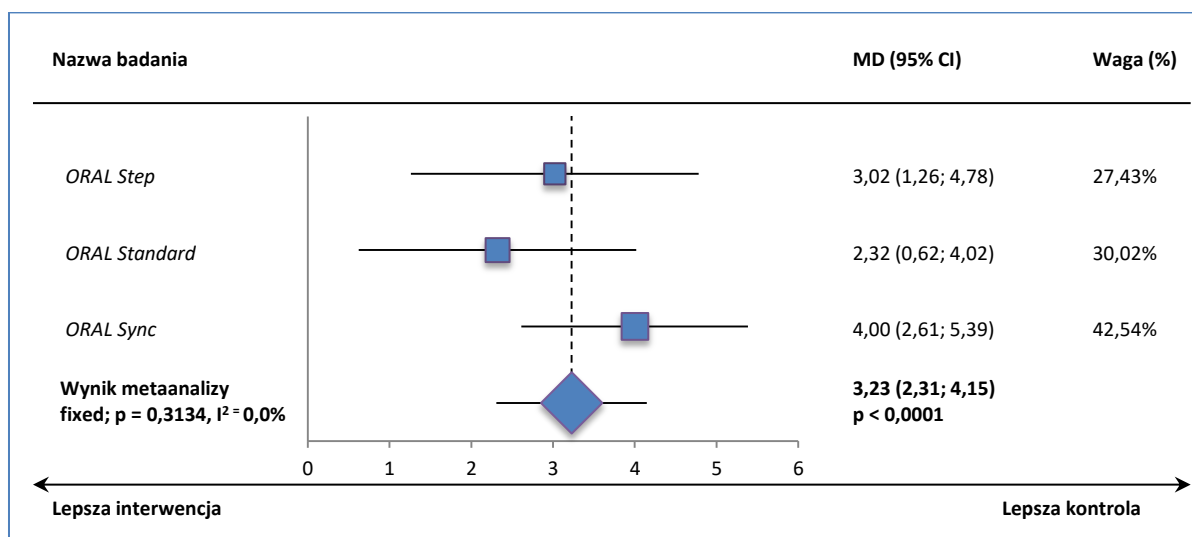
Wykres 20. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



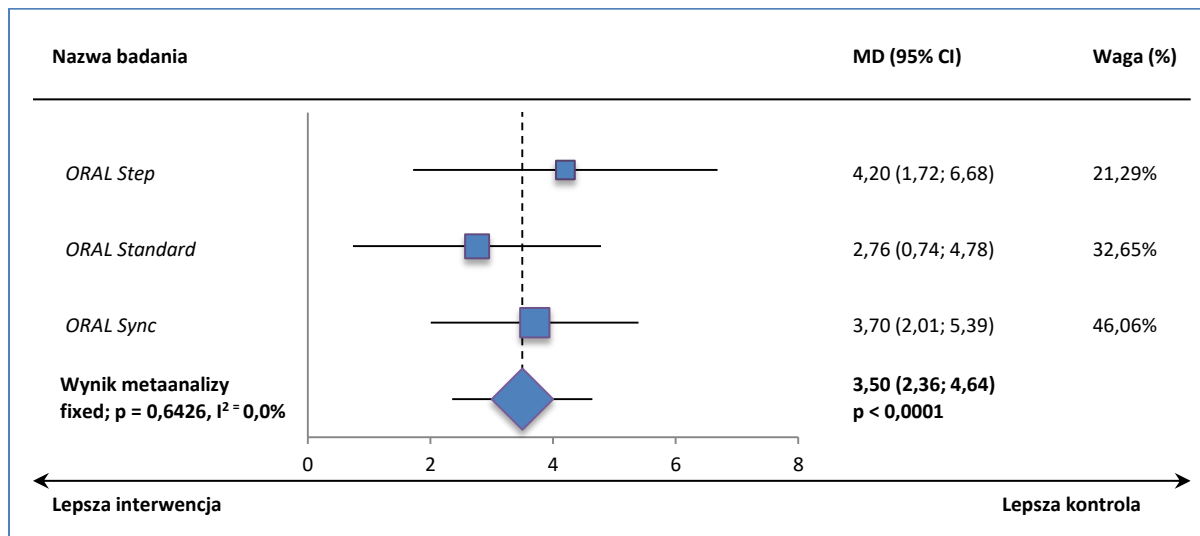
Wykres 21. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena odczuwania bólu; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



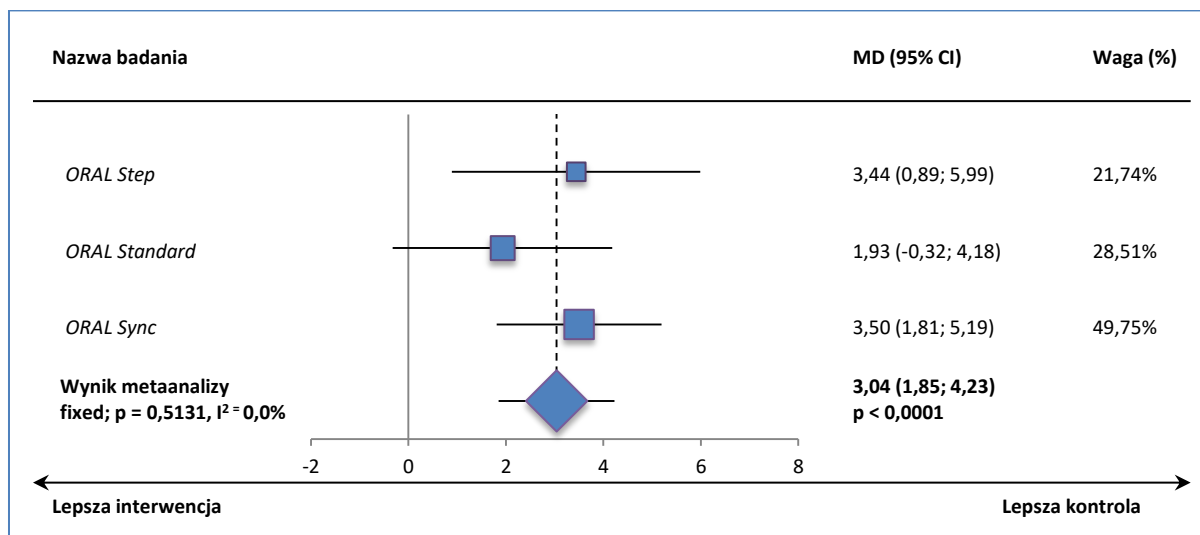
Wykres 22. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena ogólnego postrzegania zdrowia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



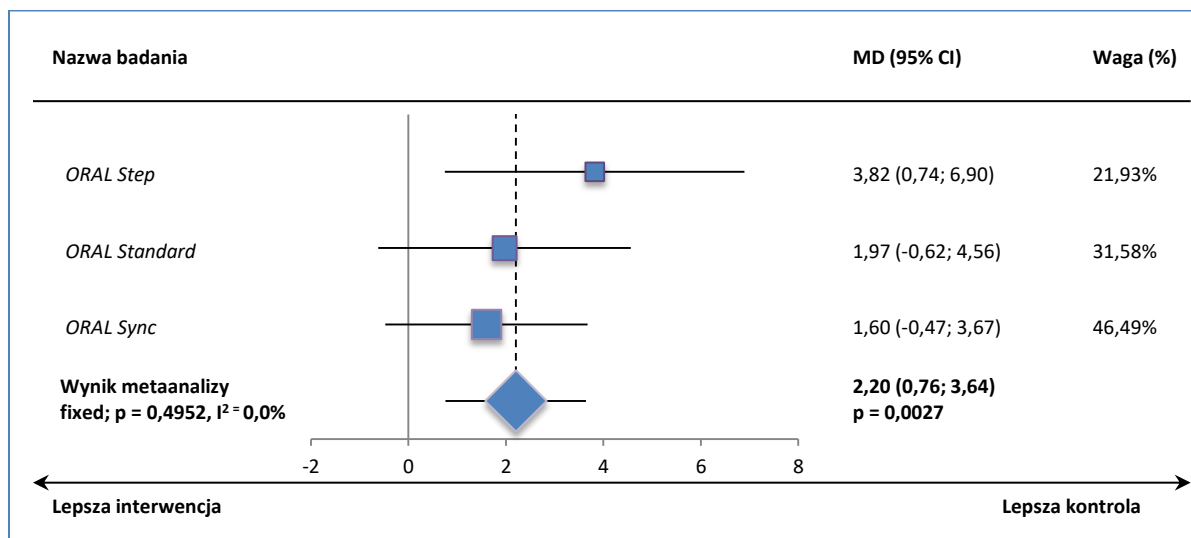
Wykres 23. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena witalności; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



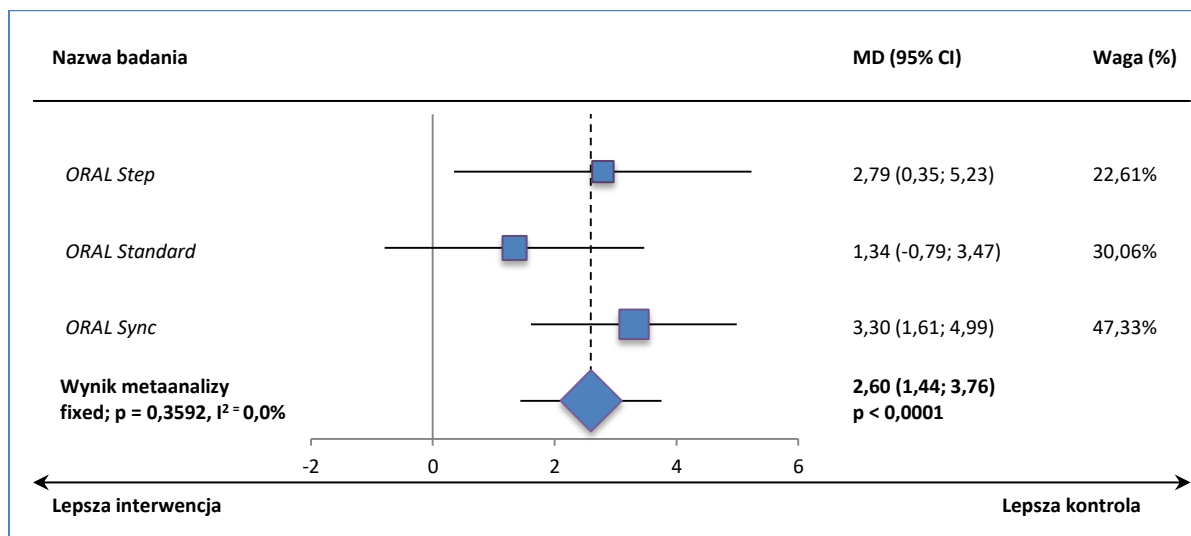
Wykres 24. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena funkcjonowania społecznego; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



Wykres 25. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



Wykres 26. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena zdrowia psychicznego; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



1.5.4.1. Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D

W badaniu ORAL Step podano także informacje na temat oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Dane pozyskane z próby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Ocena jakości życia – kwestionariusz EQ-5D; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniu ORAL Step							
ORAL Step	115	0,38 (0,34) N = 131	0,15 (0,32*)	115	0,38 (0,33) N = 129	0,03 (0,32*)	0,12 (0,04; 0,20) p = 0,0045; p < 0,001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji.

W badaniu *ORAL Step* ocena z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D wykazała istotnie większą poprawę jakości życia u chorych leczonych TOFA + MTX w porównaniu do grupy PBO+MTX, MD = 0,12 (95% CI: 0,04; 0,20), p = 0,0045.

1.5.4.2. Ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F

W trzech analizowanych próbach (*ORAL Sync*, *ORAL Step*, *ORAL Standard*) przedstawiono szczegółową ocenę zmęczenia za pomocą skali FACIT-F (z ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*), w której większa punktacja oznacza lepszy stan zdrowia pacjenta (mniejsze zmęczenie). Z kolei w badaniu *Kremer 2012* podano tylko, że nie stwierdzono poprawy w ocenie tego punktu końcowego. Dane takie zaprezentowano także w próbie *ORAL Scan*, jednak dotyczyły one okresu, w którym część chorych z grupy placebo mogła przechodzić na terapię tofacytynibem, a badacze nie zastosowali właściwej metody imputacji danych odnośnie tego punktu końcowego (dlatego też nie liczono dla niego MD, ani nie uwzględniono go w metaanalizie – wyniki tej próby podano jedynie w przypisach pod tabelą). Informacje z prób, w których przedstawiono szczegółowe dane liczbowe, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zmiana punktacji skali FACIT-F; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Sync, ORAL Step, ORAL Standard.

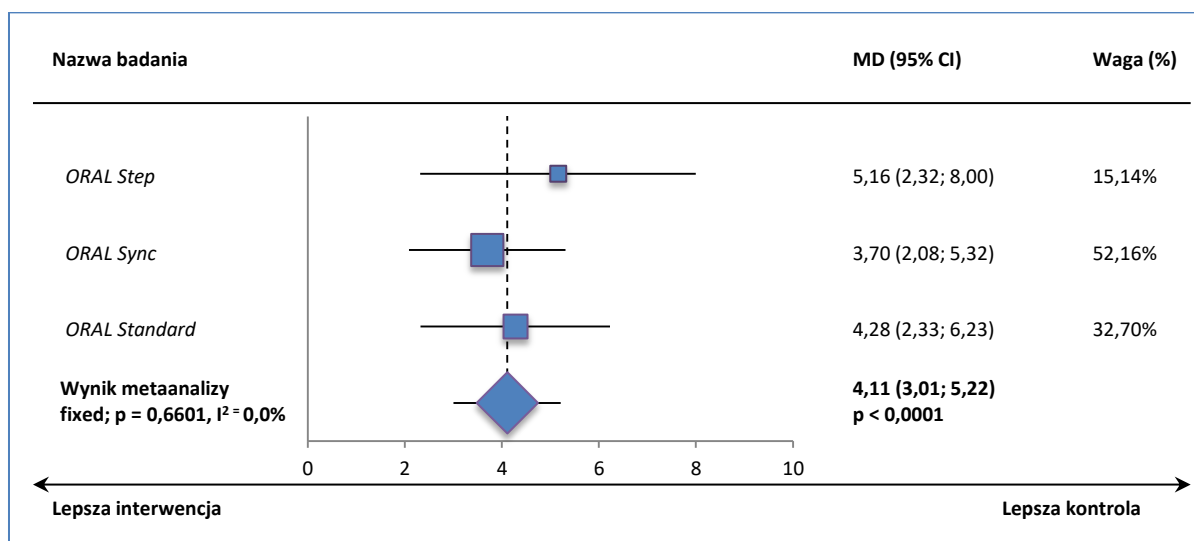
Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Step, ORAL Sync i ORAL Standard[^]							
ORAL Step	117	27,84 (11,12) N = 132	6,27 (10,92*)	114	26,98 (11,52) N = 129	1,11 (11,10*)	5,16 (2,32; 8,00) p = 0,0006
ORAL Sync	294	29,0 (11,1) N = 312	5,8 (8,57*)	147	29,7 (9,0) N = 158	2,1 (7,27*)	3,70 (2,08; 5,32) p < 0,0001
ORAL Standard	184	28,15 (10,49) N = 198	5,85 (8,00*)	96	30,38 (10,30) N = 104	1,57 (7,74*)	4,28 (2,33; 6,23) p < 0,0001; p < 0,0001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu *ORAL Scan* zmiany w 6. miesiącu wyniosły odpowiednio 5,6 i 2,1, $p < 0,001$.

W każdym z badań u chorych z grupy TOFA + MTX uzyskano istotnie większą poprawę wyniku skali FACIT-F w porównaniu do PBO + MTX (mniejsze zmęczenie). Wynik ten potwierdziła metaanaliza danych z badań, poprawa wyniku skali FACIT-F była istotnie większa podczas terapii TOFA + MTX, WMD = 4,11 (95% CI: 3,01; 5,22), $p < 0,0001$. Obliczenia wykonano modelem *fixed*, z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych ($p = 0,6601$).

Wykres 27. Średnia ważona różnica zmian punktacji skali FACIT-F; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania *ORAL Sync*, *ORAL Step*, *ORAL Standard*.



1.5.4.3. Ocena jakości życia przy użyciu skali MOS

W 3 badaniach (*ORAL Sync*, *ORAL Step*, *ORAL Standard*) przedstawiono wyniki analizy jakości snu z użyciem skali MOS Sleep Scale – im wyższy wynik, tym gorsza jakość snu. Dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 32. Zmiana punktacji skali MOS Sleep Scale; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania *ORAL Sync*, *ORAL Step*, *ORAL Standard*.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach <i>ORAL Step</i>, <i>ORAL Sync</i> i <i>ORAL Standard</i>							
<i>ORAL Step</i>	117	43,10 (21,00) N = 133	-6,80 (15,36*)	115	46,08 (20,73) N = 129	-3,80 (15,55*)	-3,00 (-6,98; 0,98) p = 0,1428
<i>ORAL Sync</i>	292	41,1 (20,7) N = 312	-6,2 (13,67*)	146	39,8 (18,3) N = 158	-1,6 (13,29*)	-4,60 (-7,29; -1,91) p = 0,0008; p < 0,001**
<i>ORAL Stand-</i>	181	43,12 (19,96)	-7,31 (14,40*)	95	41,34 (19,65)	-3,57 (13,94*)	-3,74 (-7,28; -0,20)

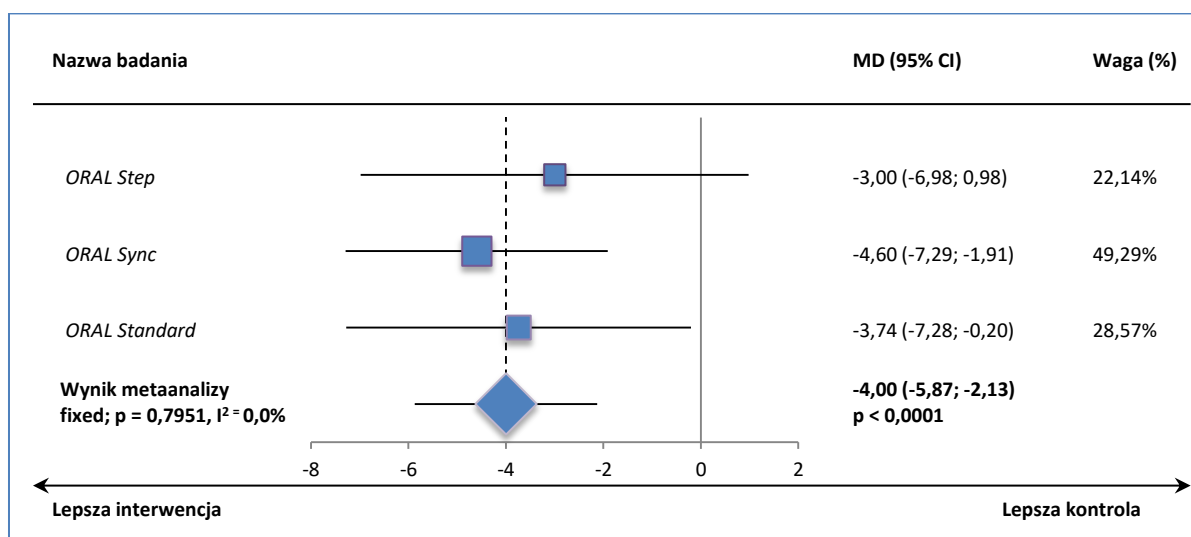
Badanie	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
<i>ard</i>	N = 196			N = 103			p = 0,0382; p < 0,05**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji.

W każdym z badań w grupie TOFA + MTX uzyskano liczbowo większą redukcję wyniku skali MOS Sleep Scale w porównaniu do PBO+MTX, co oznacza większą poprawę jakości snu (w dwóch badaniach różnica między grupami była istotna statystycznie). W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań (obliczenia modelem efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych, $p = 0,7951$) wykazano istotnie większą poprawę jakości snu w trakcie terapii TOFA + MTX w porównaniu do PBO+MTX: WMD = -4,00 (95% CI: -5,87; -2,13), $p < 0,0001$.

Wykres 28. Średnia ważona różnica zmian punktacji skali MOS Sleep Scale; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Sync, ORAL Step, ORAL Standard.



1.5.4.4. Odsetek chorych uzyskujących remisję choroby wg SDAI ($\leq 3,3$ pkt)

Informacje o odsetku chorych uzyskujących remisję choroby wg wskaźnika SDAI, którą określano jako wynik wskaźnika aktywności choroby SDAI $\leq 3,3$ punktu, prezentuje tabela poniżej. Zakres możliwych wartości: 0,1–86 punktów; mniejsza wartość oznacza lepszy stan pacjenta. Dane na temat tego punktu końcowego przedstawiono tylko w badaniu *ORAL Step*.

Tabela 33. Liczba i odsetek chorych uzyskujących remisję choroby wg SDAI ($\leq 3,3$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step.

Badanie	Okres obserwacji	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
ORAL Step	3 mies.	119 ^{^^}	8 (6,7%*) [^]	120 ^{^^}	0 (0%) [^]	17,14 (1,00; 293,68) p = 0,0500; p = 0,0500**	0,07 (0,02; 0,11) NNT = 15 (9; 51) p = 0,0053

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji;

[^] liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 11/122 (9,0%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 2/63 (3,2%);

^{^^} podano dane przedstawione na wykresie.

W badaniu *ORAL Step* remisję choroby w 3. miesiącu obserwacji uzyskało 6,7% chorych z grupy TOFA + MTX, w grupie PBO + MTX u żadnego pacjenta nie uzyskano wyniku SDAI $\leq 3,3$ punktu – różnica ta była istotna statystycznie na korzyść terapii tofacytynibem, RB = 17,14 (95% CI: 1,00; 293,68), NNT = 15 (95% CI: 9; 51), p = 0,05.

1.5.4.5. Remisja choroby wg ACR-EULAR (wg definicji Boole'a)

Remisja choroby wg ACR-EULAR (wg definicji Boole'a) stwierdzana jest gdy spełnione są wszystkie warunki: liczba bolesnych stawów ≤ 1 , liczba obrzękniętych stawów ≤ 1 , stężenie CRP ≤ 1 mg/dl, ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS (0–10) ≤ 1 albo SDAI $\leq 3,3$. Dane dla tego punktu końcowego przedstawiono w badaniu *ORAL Step* – zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 34. Liczba i odsetek chorych uzyskujących remisję choroby wg ACR-EULAR (wg definicji Boole'a); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step.

Badanie	Okres obserwacji	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
ORAL Step	3 mies.	119	8 (6,7%*) [^]	120	0 (0%) [^]	17,14 (1,00; 293,68) p = 0,0500	0,07 (0,02; 0,11) NNT = 15 (9; 51) p = 0,0053

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 8/122 (6,6%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 1/63 (1,6%).

W 3. miesiącu terapii remisję choroby w badaniu *ORAL Step* uzyskało 6,7% chorych w grupie TOFA + MTX i 0% pacjentów w grupie PBO+MTX. Różnice były znamienne statystycznie: RR = 17,14 (95% CI: 1,00; 293,68), NNT = 15 (95% CI: 9; 51), p = 0,05.

1.5.4.6. Ocena odpowiedzi na leczenie wg EULAR

W badaniu *Kremer 2012* przedstawiono również odsetek chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie wg kryteriów EULAR (z ang. *European League Against Rheumatism*; definiowana jako DAS28(CRP)

≤ 3,2 na aktualnej wizycie i redukcja > 1,2 względem wartości wyjściowej). Pozyskane dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 35. Liczba i odsetek chorych z dobrą odpowiedzią wg EULAR; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie Kremer 2012.

Odpowiedź wg EULAR	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące w próbie Kremer 2012						
dobra	71	21* (29,4%)	69	10* (15,2%) [^]	2,04 (1,04; 4,01) p = 0,0387; p ≤ 0,05**	0,15 (0,02; 0,29) NNT = 7 (4; 63) p = 0,0283

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji;

[^] w badaniu zaznaczono, że poprawa ta utrzymywała się do 6. miesiąca (p ≤ 0,05).

Prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR, było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w skojarzeniu z MTX w porównaniu do placebo podawanego z MTX, RB = 2,04 (95% CI: 1,04; 4,01), NNT = 7 (95% CI: 4; 63), p = 0,0387.

1.5.4.7. Ocena progresji radiologicznej wg skali Sharp/van der Heijde (SHS)

Skala SHS pozwala na ocenę progresji erozji stawów u chorych na RZS na podstawie oceny zdjęć radiologicznych. Ocenie podlega zarówno erozja stawów (ES), jak i zwężenie przestrzeni stawowych (JSN), i wyniki obu tych elementów składają się na całkowity wynik skali. Wyższy wynik oznacza większy postęp erozji. Szczegółowy opis tego instrumentu przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Wpływ tofacytynibu na zahamowanie progresji erozji stawów oceniono w jednym analizowanym badaniu, *ORAL Scan*. Przedstawiono w nim zmiany całkowitego zmodyfikowanego wyniku skali SHS (mTSS), oraz wyniki podskal oceniających erozję stawów i zmian przestrzeni stawowych – zmiana mTSS po 6 miesiącach leczenia była jednym z głównych punktów końcowych tego badania. Ponadto, w próbie przedstawił również odsetek chorych z brakiem progresji radiologicznej, rozpatrywanej według 2 kryteriów – zmiana mTSS ≤ 0,5 lub zmiana ES ≤ 0,5. Wyniki uzyskane po 6 miesiącach leczenia (przed *cross-over* grup placebo na TOFA) zebrano w rozdziałach poniżej.

1.5.4.7.1. Zmiany wyniku skali SHS

W tabeli poniżej zestawiono zmiany od wartości wyjściowej w ogólnym zmodyfikowanym wyniku skali SHS (mTSS), a także jej dwóch składowych, ES oraz JSN, po 6 miesiącach terapii.

Tabela 36. Zmiany ogólnego wyniku skali SHS oraz jej dwóch składowych ES oraz JNS po 6 miesiącach leczenia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie ORAL Scan.

Oceniany parametr	TOFA 5 mg + MTX			PBO + MTX			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
mTSS		31,1 (bd.)	0,12 (2,23* [^])		32,6* (bd.)	0,47 (1,99* [^])	-0,35 (-0,76; 0,06) p = 0,0930
Erozja stawów (ES)	321	13,8 (bd.)	0,07 (0,83* [^])	160	14,4* (bd.)	0,08 (0,97* [^])	-0,01 (-0,18; 0,16) p = 0,9064
Zwężenie przestrzeni stawowych (JSN)		17,3 (bd.)	0,07 (2,11* [^])		18,2* (bd.)	0,31 (1,59* [^])	-0,24 (-0,61; 0,13) p = 0,2041

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ dane odczytane z wykresu.

Zmiana zarówno ogólnego wyniku skali SHS, jak i składowych oceniających erozję stawów oraz zwężenie przestrzeni stawowych była mniejsza u chorych leczonych tofacytynibem, w porównaniu do leczenia kontrolnego, ale różnice w żadnym przypadku nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: MD = -0,35 (95% CI: -0,76; 0,06), p = 0,0930 dla mTSS, MD = -0,01 (95% CI: -0,18; 0,16), p = 0,9064 dla ES oraz MD = -0,24 (95% CI: -0,61; 0,13), p = 0,2041 dla JSN.

1.5.4.7.2. Odsetek chorych z brakiem progresji radiologicznej

W badaniu *ORAL Scan* przedstawiono również informacje o chorych z brakiem progresji radiologicznej, który mógł być zdefiniowany według zmian mTSS lub ES – za chorych bez progresji radiologicznej uznano pacjentów ze zmianą tych parametrów $\leq 0,5$. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Odsetek chorych ze zmianą mTSS lub ES o $\leq 0,5$ po 6 miesiącach leczenia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie ORAL Scan.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
mTSS $\leq 0,5$	321	285* (88,8%)	160	124* (77,7%)	1,15 (1,04; 1,26) p = 0,0038	0,11 (0,04; 0,19) NNT = 9 (6; 26) p = 0,0026
ES $\leq 0,5$	321	301* (93,9%)	160	140* (87,8%)	1,07 (1,00; 1,14) p = 0,0369	0,06 (0,01; 0,12) NNT = 16 (9; 199) p = 0,0331

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku obu definicji braku progresji odnotowano znamienny efekt tofacytynibu – chorzy otrzymujący ten lek mieli rzadziej progresję choroby niż pacjenci otrzymujący leczenie kontrolne. W przypadku kryterium mTSS $\leq 0,5$ korzyść względna uzyskania braku progresji wyniosła 1,15 (95% CI:

1,04; 1,26), $p = 0,0038$. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 9 (95% CI: 6; 26), więc lecząc 9 chorych TOFA 5 mg zamiast PBO zyskamy jeden dodatkowy przypadek braku progresji choroby. W przypadku drugiej definicji, opartej na zmianie ES, efekt był nieco mniejszy lecz wciąż istotny: $RB = 1,07$ (95% CI: 1,00; 1,14), $p = 0,0369$, $NNT = 16$ (95% CI: 9; 199).

1.5.4.8. Klinicznie istotna poprawa w ocenie niepełnosprawności (HAQ-DI)

W badaniach włączonych do analizy niepełnosprawność pacjentów oceniano w kwestionariuszu HAQ. Wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza HAQ (HAQ-DI) jest narzędziem służącym do oceny stopnia upośledzenia fizycznego u chorych z RZS. Wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność pacjenta. Za zmianę istotną klinicznie przyjmowano redukcję wyniku oceny w HAQ-DI o $\geq 0,22$ punktu lub o $\geq 0,5$ jednostek. Wszelkie dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 38. Liczba i odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę HAQ-DI; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012, Tanaka 2011.

Badanie	Okres obserwacji	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Poprawa HAQ-DI o $\geq 0,5$ jednostek							
ORAL Step	3 mies.	131	47 (35,9%)	131	27 (20,6%)	1,74 (1,16; 2,61) $p = 0,0075$	0,15 (0,05; 0,26) NNT = 7 (4; 23) $p = 0,0054$
Poprawa HAQ-DI o $\geq 0,22$ punktu							
ORAL Step (Strand 2015)‡	3 mies.	117	71 (60,68%)	118	55 (46,61%)	1,30 (1,02; 1,66) $p = 0,0326$	0,14 (0,01; 0,27) NNT = 8 (4; 69) $p = 0,0289$
ORAL Sync	3 mies.	292	193 (66,1%)	147	66 (44,9%)	1,47 (1,21; 1,79) $p = 0,0001$	0,21 (0,11; 0,31) NNT = 5 (4; 9) $p < 0,0001$
ORAL Standard (Strand 2016)	3 mies.	185	124 (67,03%)	96	47 (48,96%)	1,37 (1,09; 1,72) $p = 0,0069$	0,18 (0,06; 0,30) NNT = 6 (4; 17) $p = 0,0034$
Kremer 2012	2 tyg.†	71	30 (42,3%)	69	16 (23,5%)	1,82 (1,10; 3,03) $p = 0,0207$	0,19 (0,04; 0,34) NNT = 6 (3; 26) $p = 0,0140$
Tanaka 2011	3 mies.	24	19 (79,2%)	24	8 (33,3%)	2,38 (1,30; 4,34) $p = 0,0048$	0,46 (0,21; 0,71) NNT = 3 (2; 5) $p = 0,0003$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

‡ w głównej publikacji do badania (Burmester 2013) podano inne dane niż w Strand 2015, z której korzystano gdyż prezentowała szczegółową ocenę PROs, w Burmester 2013 podano następujące dane: TOFA + MTX 71/131 (54,2%), PBO + MTX 53/131 (40,5%), obliczone dla nich parametry nie różnią się istotnością od obliczonych dla danych z publikacji Strand 2015: $RR = 1,34$ (95% CI: 1,03; 1,74), $p = 0,0279$, $RD = 0,14$ (95% CI: 0,01; 0,27), $NNT = 8$ (95% CI: 4; 57);

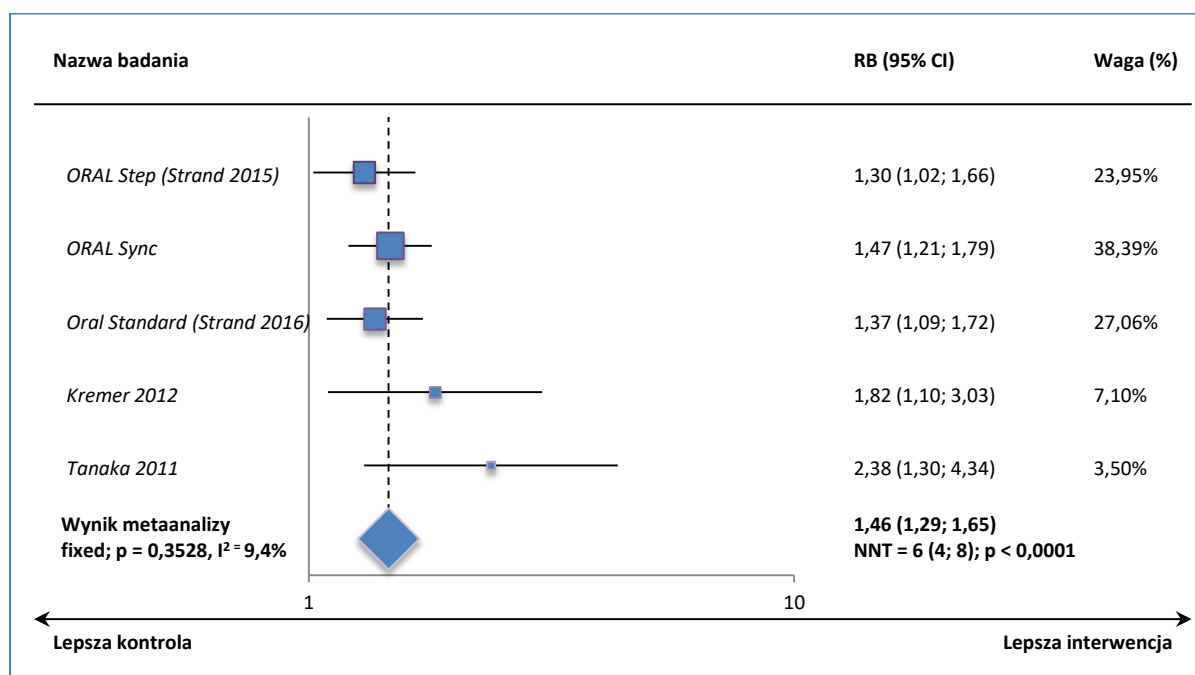
† w 24. tygodniu nie odnotowano istotnych różnic dla TOFA + MTX wobec PBO + MTX (nie przedstawiono danych).

Tylko w badaniu ORAL Step przedstawiono wyniki dotyczące odsetka chorych uzyskujących poprawę HAQ-DI o $\geq 0,5$ jednostek – znamienne więcej chorych uzyskało poprawę w grupie TOFA + MTX wo-

bec PBO+MTX, odpowiednio 35,9% vs 20,6%, RB = 1,74 (95% CI: 1,16; 2,61), NNT = 7 (95% CI: 4; 23), p = 0,0075.

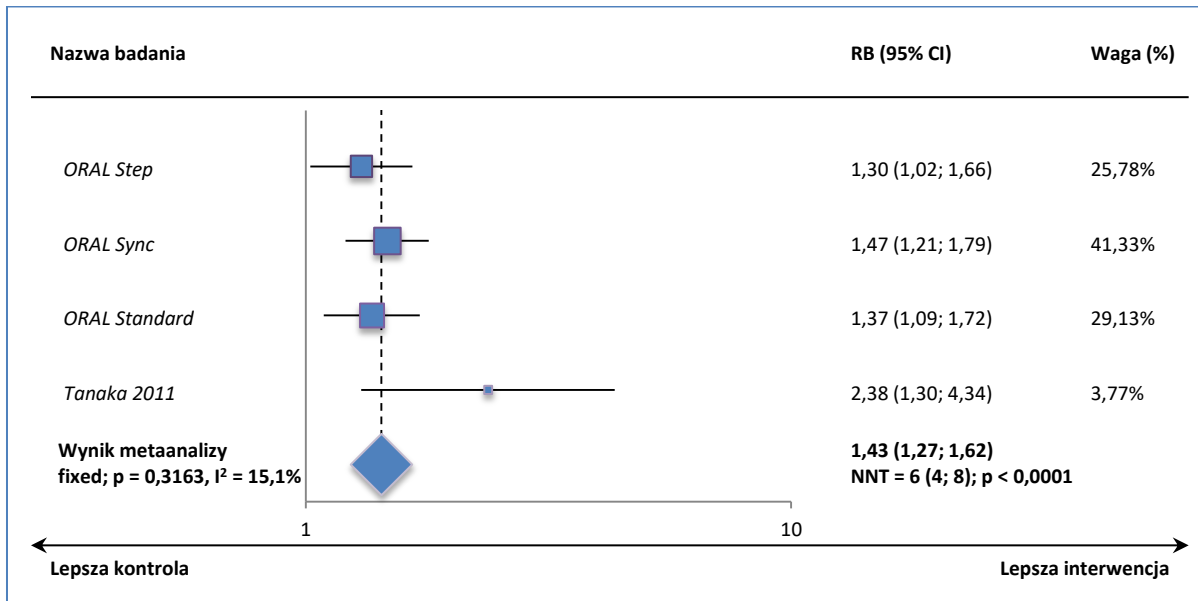
W pozostałych badaniach, oraz w *ORAL Step*, podano informacje o częstości uzyskiwania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI (redukcja o $\geq 0,22$ punktu). Z wyjątkiem badania *Kremer 2012* (2 tygodnie) wyniki pochodzą z 3-miesięcznego okresu obserwacji (przed zmianą placebo na TOFA 5 mg). W każdym z badań częstość klinicznie istotnej poprawy wyniku HAQ-DI była znamienne większa w grupie TOFA + MTX niż w PBO+MTX. Wynik metaanalizy (zamieszczony na wykresie poniżej) potwierdził wnioskowanie – terapia TOFA + MTX istotnie zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI (o $\geq 0,22$ punktu) w porównaniu do PBO+MTX: RB = 1,46 (95% CI: 1,29; 1,65), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001. Z uwagi na nieznamienne heterogeniczność (p = 0,3528) danych, obliczenia wykonano modelem efektów stałych.

Wykres 29. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($\geq 0,22$ punktu); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012, Tanaka 2011.



Dodatkowo, z uwagi na krótszy okres obserwacji w badaniu *Kremer 2012*, przeprowadzono analizę wrażliwości w postaci metaanalizy danych, nieuwzględniającej informacji z tej próby. Także ona potwierdziła, że terapię TOFA + MTX w porównaniu do PBO + MTX charakteryzuje większe prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI, RB = 1,43 (95% CI: 1,27; 1,62), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001.

Wykres 30. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($\geq 0,22$ punktu) – analiza wrażliwości (bez próby Kremer 2012); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard i Tanaka 2011.



1.5.4.9. Klinicznie istotna poprawa jakości życia i innych wskaźników PROs

W badaniach ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard i Tanaka 2011 oceniano częstość uzyskiwania klinicznie istotnej poprawy jakości życia oraz innych wskaźników skuteczności leczenia zorientowanych na pacjenta (PROs) po 3 miesiącach leczenia (przed zmianą placebo na TOFA 5 mg). W poszczególnych badaniach przedstawiono wyniki dotyczące ogólnej oceny aktywności choroby, dolegliwości bólowych i zmęczenia. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36 (wersja 2, acute form); ogólną aktywność choroby wg pacjenta - wg PtGA (Patient Global Assessment of Arthritis) – skala VAS 100 mm; ból – wg Pain (Patient Assessment of Arthritis Pain) - skala VAS, 100 mm; zmęczenie – wg FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue). W badaniu Kremer 2012 podano jedynie, że w skali oceniającej zmęczenie FACIT-F nie stwierdzono poprawy, ale nie przedstawiono wyników. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Liczba i odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę wskaźników PROs (\geq MCID); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard i Tanaka 2011.

Punkt końcowy (skala/wskaźnik) [MCID†]	Badanie	Okres obserwacji	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)		
Poprawa jakości życia w kwestionariuszu SF-36 w poszczególnych skalach i kategoriach								
Funkcjonowanie fizyczne (SF-36 PCS) [2,5 pkt]	ORAL Step	3 mies.	118	80 (67,80%)	116	57 (49,14%)	1,38 (1,10; 1,72) p = 0,0047	0,19 (0,06; 0,31) NNT = 6 (4; 16) p = 0,0032
	ORAL Sync	3 mies.	293	189 (64,5%)	146	69 (47,3%)	1,36 (1,13; 1,65) p = 0,0014	0,17 (0,07; 0,27) NNT = 6 (4; 14)

Punkt końcowy (skala/wskaźnik) [MCID†]	Badanie	Okres obserwacji	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)		
								p = 0,0005
	<i>ORAL Standard</i>	3 mies.	184	125 (67,93%)	96	49 (51,0%)	1,33 (1,07; 1,66) p = 0,0107	0,17 (0,05; 0,29) NNT = 6 (4; 21) p = 0,0060
	<i>Tanaka 2011</i>	3 mies.	24	19 (79,2%)	24	6 (25,0%)	3,17 (1,54; 6,52) p = 0,0018	0,54 (0,30; 0,78) NNT = 2 (2; 4) p < 0,0001
• ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (PF) [5,0 pkt]	<i>ORAL Step</i>	3 mies.	118	47 (39,83%)	117	40 (34,19%)	1,17 (0,83; 1,63) p = 0,3718	0,06 (-0,07; 0,18) p = 0,3695
	<i>ORAL Sync</i>	3 mies.	294	125 (42,5%)	148	47 (32,0%)	1,34 (1,02; 1,76) p = 0,0348	0,11 (0,01; 0,20) NNT = 10 (5; 74) p = 0,0247
	<i>ORAL Standard</i>	3 mies.	184	89 (48,4%)	96	29 (30,2%)	1,60 (1,14; 2,25) p = 0,0065	0,18 (0,06; 0,30) NNT = 6 (4; 16) p = 0,0023
• wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP) [5,0 pkt]	<i>ORAL Step</i>	3 mies.	118	46 (38,98%)	117	36 (30,77%)	1,27 (0,89; 1,80) p = 0,1893	0,08 (-0,04; 0,20) p = 0,1848
	<i>ORAL Sync</i>	3 mies.	294	135 (45,9%)	147	45 (30,6%)	1,50 (1,14; 1,97) p = 0,0036	0,15 (0,06; 0,25) NNT = 7 (5; 17) p = 0,0014
	<i>ORAL Standard</i>	3 mies.	185	87 (47,0%)	96	24 (25,0%)	1,88 (1,29; 2,75) p = 0,0011	0,22 (0,11; 0,33) NNT = 5 (4; 10) p = 0,0001
• ból (BP) [5,0 pkt]	<i>ORAL Step</i>	3 mies.	118	68 (57,63%)	117	31 (26,50%)	2,17 (1,55; 3,05) p < 0,0001	0,31 (0,19; 0,43) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
	<i>ORAL Sync</i>	3 mies.	294	140 (47,6%)	147	42 (28,6%)	1,67 (1,26; 2,21) p = 0,0004	0,19 (0,10; 0,28) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
	<i>ORAL Standard</i>	3 mies.	184	100 (54,3%)	96	31 (32,3%)	1,68 (1,22; 2,31) p = 0,0014	0,22 (0,10; 0,34) NNT = 5 (3; 10) p = 0,0002
• ogólne postrzeżenie zdrowia (GH) [5,0 pkt]	<i>ORAL Step</i>	3 mies.	118	42 (35,59%)	117	26 (22,22%)	1,60 (1,06; 2,43) p = 0,0268	0,13 (0,02; 0,25) NNT = 8 (5; 53) p = 0,0222
	<i>ORAL Sync</i>	3 mies.	294	137 (46,6%)	147	33 (22,5%)	2,08 (1,50; 2,87) p < 0,0001	0,24 (0,15; 0,33) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
	<i>ORAL Standard</i>	3 mies.	185	69 (37,3%)	96	20 (20,8%)	1,79 (1,16; 2,76) p = 0,0083	0,16 (0,06; 0,27) NNT = 7 (4; 18) p = 0,0026
Funkcjonowanie psychiczne (SF-36 MCS) [2,5 pkt]	<i>ORAL Step</i>	3 mies.	118	64 (54,2%)	116	43 (37,1%)	1,46 (1,10; 1,95) p = 0,0099	0,17 (0,05; 0,30) NNH = 6 (4; 22) p = 0,0074
	<i>ORAL Sync</i>	3 mies.	293	171 (58,4%)	146	61 (41,8%)	1,40 (1,13; 1,73) p = 0,0023	0,17 (0,07; 0,26) NNH = 7 (4; 15) p = 0,0009
	<i>ORAL Standard</i>	3 mies.	184	92 (50,0%)	96	41 (42,7%)	1,17 (0,89; 1,54) p = 0,2579	0,07 (-0,05; 0,20) p = 0,2434
	<i>Tanaka 2011</i>	3 mies.	24	bd.	24	7 (29,2%)	-	-
• witalność (VT) [5,0 pkt]	<i>ORAL Step</i>	3 mies.	118	62 (52,54%)	117	39 (33,33%)	1,58 (1,16; 2,15) p = 0,0038	0,19 (0,07; 0,32) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0024

Punkt końcowy (skala/wskaźnik) [MCID†]	Badanie	Okres obserwacji	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)		
	ORAL Sync	3 mies.	294	163 (55,4%)	147	51 (34,7%)	1,60 (1,25; 2,04) p = 0,0002	0,21 (0,11; 0,30) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
	ORAL Standard	3 mies.	185	96 (51,9%)	96	28 (29,2%)	1,78 (1,26; 2,50) p = 0,0009	0,23 (0,11; 0,34) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0001
• funkcjonowanie społeczne (SF) [5,0 pkt]	ORAL Step	3 mies.	118	61 (51,69%)	117	50 (42,74%)	1,21 (0,92; 1,59) p = 0,1715	0,09 (-0,04; 0,22) p = 0,1672
	ORAL Sync	3 mies.	294	164 (55,8%)	147	63 (42,9%)	1,30 (1,05; 1,61) p = 0,0151	0,13 (0,03; 0,23) NNT = 8 (5; 33) p = 0,0098
	ORAL Standard	3 mies.	185	108 (58,4%)	96	48 (50,0%)	1,17 (0,92; 1,48) p = 0,1947	0,08 (-0,04; 0,21) p = 0,1807
• wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE) [5,0 pkt]	ORAL Step	3 mies.	118	39 (33,05%)	117	33 (28,45%)	1,17 (0,80; 1,72) p = 0,4216	0,05 (-0,07; 0,17) p = 0,4197
	ORAL Sync	3 mies.	293	116 (39,3%)	146	50 (34,3%)	1,16 (0,89; 1,51) p = 0,2845	0,05 (-0,04; 0,15) p = 0,2712
	ORAL Standard	3 mies.	185	75 (40,5%)	96	28 (29,2%)	1,39 (0,97; 1,99) p = 0,0708	0,11 (0,00; 0,23) p = 0,0530
• zdrowie psychiczne (MH) [5,0 pkt]	ORAL Step	3 mies.	118	61 (51,69%)	117	46 (39,32%)	1,31 (0,99; 1,75) p = 0,0596	0,12 (0,00; 0,25) p = 0,0548
	ORAL Sync	3 mies.	294	148 (50,3%)	147	43 (29,3%)	1,72 (1,31; 2,27) p = 0,0001	0,21 (0,12; 0,30) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
	ORAL Standard	3 mies.	185	81 (43,8%)	96	34 (35,4%)	1,24 (0,90; 1,70) p = 0,1879	0,08 (-0,04; 0,20) p = 0,1697
Poprawa w zakresie innych ocenianych PROs								
Zmniejszenie aktywności choroby w ocenie pacjenta (PtGA - VAS 100 mm) [-10 mm]	ORAL Step	3 mies.	114	74 (64,91%)	117	49 (41,88%)	1,55 (1,20; 2,00) p = 0,0007	0,23 (0,11; 0,36) NNT = 5 (3; 10) p = 0,0003
	ORAL Sync	3 mies.	293	201 (68,6%)	148	73 (49,3%)	1,39 (1,16; 1,67) p = 0,0003	0,19 (0,10; 0,29) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
	ORAL Standard	3 mies.	185	130 (70,27%)	96	34 (35,42%)	1,98 (1,49; 2,64) p < 0,0001	0,35 (0,23; 0,46) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001
Zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych (Pain - VAS 100 mm) [-10 mm]	ORAL Step	3 mies.	114	79 (69,30%)	115	45 (39,13%)	1,77 (1,37; 2,29) p < 0,0001	0,30 (0,18; 0,42) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
	ORAL Sync	3 mies.	293	199 (67,9%)	148	68 (46,0%)	1,48 (1,22; 1,79) p < 0,0001	0,22 (0,12; 0,32) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
	ORAL Standard	3 mies.	185	128 (69,19%)	96	38 (39,58%)	1,75 (1,34; 2,28) p < 0,0001	0,30 (0,18; 0,41) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Zmniejszenie nasilenia zmęczenia (FACIT-F) [4 pkt]	ORAL Step	3 mies.	117	72 (61,54%)	114	44 (38,60%)	1,59 (1,21; 2,09) p = 0,0008	0,23 (0,10; 0,35) NNT = 5 (3; 10) p = 0,0003
	ORAL Sync	3 mies.	294	158 (53,7%)	147	60 (40,8%)	1,32 (1,05; 1,64) p = 0,0150	0,13 (0,03; 0,23) NNT = 8 (5; 32) p = 0,0096
	ORAL Standard	3 mies.	184	103 (55,98%)	96	34 (35,42%)	1,58 (1,17; 2,13) p = 0,0027	0,21 (0,09; 0,33) NNT = 5 (4; 12)

Punkt końcowy (skala/wskaźnik) [MCID†]	Badanie	Okres obserwacji	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)		
p = 0,0008								

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† w nawiasach kwadratowych podano minimalną wielkość różnicy istotnej klinicznie dla danej skali/wskaźnika; wartość ujemna MCID oznacza, że zmniejszenie liczby punktów oznacza poprawę w danej skali, wartość dodatnia MCID oznacza, że zwiększenie liczby punktów oznacza poprawę w danej skali.

Funkcjonowanie fizyczne (SF-36 PCS)

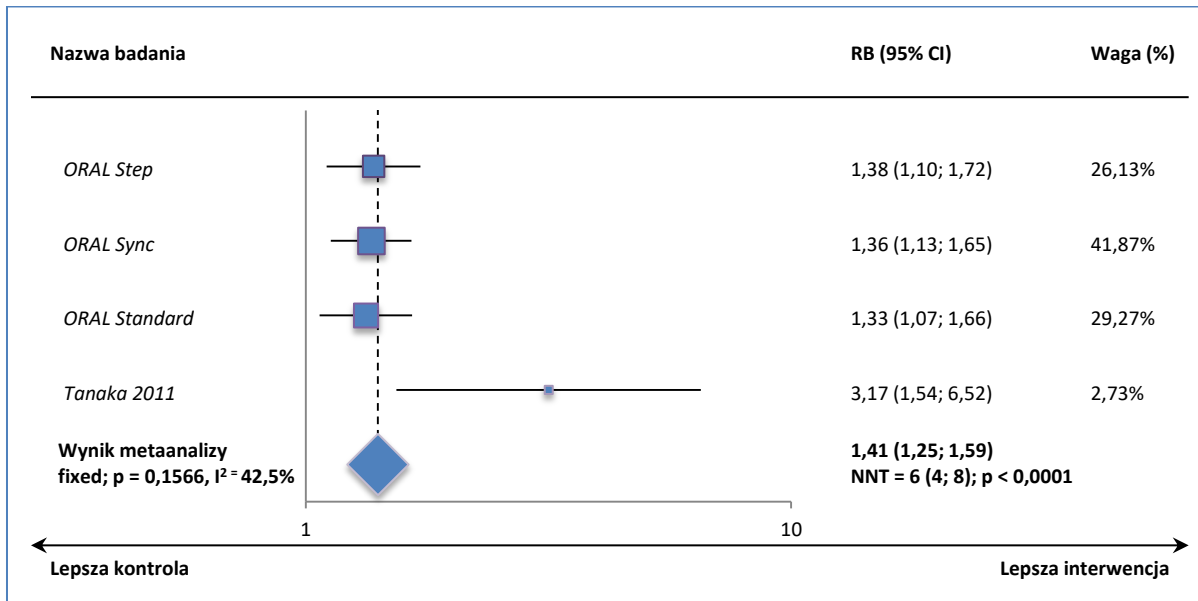
Ocena domeny funkcjonowania fizycznego (PCS) pacjentów w skali SF-36 została przedstawiona w badaniach *ORAL Step*, *ORAL Sync*, *ORAL Standard* i *Tanaka 2011*, a ocena poszczególnych jej składowych była przedstawiona w 3 pierwszych badaniach. W każdej z domen klinicznie istotną poprawę uzyskiwało liczbowo więcej chorych z grupy TOFA + MTX w porównaniu do PBO + MTX (ocena różnic między grupami istotna statystycznie dla większości porównań). W skali SF-36 w ocenie funkcjonowania fizycznego (PCS) wykazano, że TOFA + MTX istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy (zmiana wyniku $\geq 2,5$ punktu) w porównaniu do grupy PBO+MTX: RB = 1,41 (95% CI: 1,25; 1,59), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$. Ze względu na nieistotną heterogeniczność danych ($p = 0,1566$), obliczenia wykonano modelem *fixed*.

Również dla każdej ze składowych wykonano metaanalizy danych z badań (kolejne wykresy poniżej), w których wykazano, że tofacetynyb w skojarzeniu z metotreksatem, w porównaniu do metotreksatu, istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy:

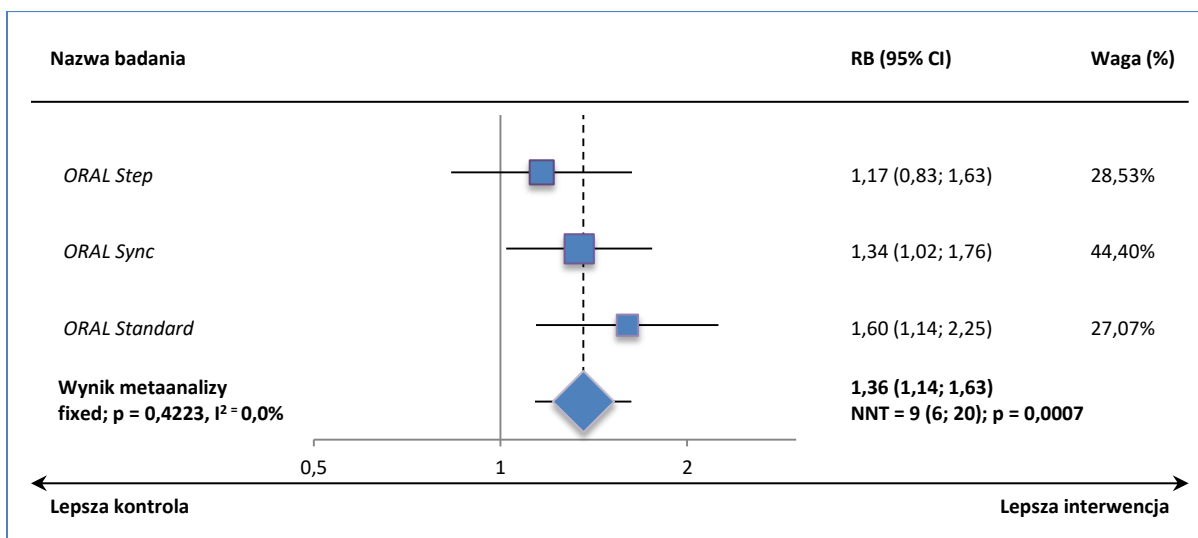
- w ocenie ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF): RB = 1,36 (95% CI: 1,14; 1,63), NNT = 9 (95% CI: 6; 20), $p = 0,0007$,
- w ocenie wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP): RB = 1,53 (95% CI: 1,27; 1,84), NNT = 7 (95% CI: 5; 11), $p < 0,0001$,
- w ocenie bólu (BP): RB = 1,80 (95% CI: 1,50; 2,15), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$,
- oraz w ocenie ogólnego postrzegania zdrowia (GH): RB = 1,87 (95% CI: 1,50; 2,33), NNT = 6 (95% CI: 5; 8), $p < 0,0001$.

Każdą z metaanaliz wykonano modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna.

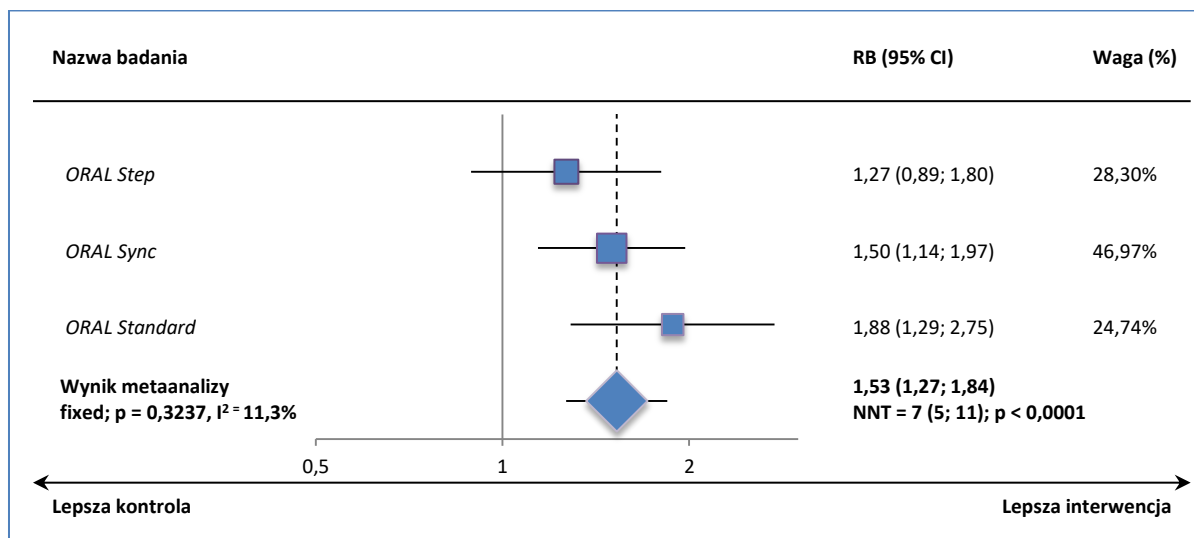
Wykres 31. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena funkcjonowania fizycznego (PCS) ($\geq 2,5$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Tanaka 2011.



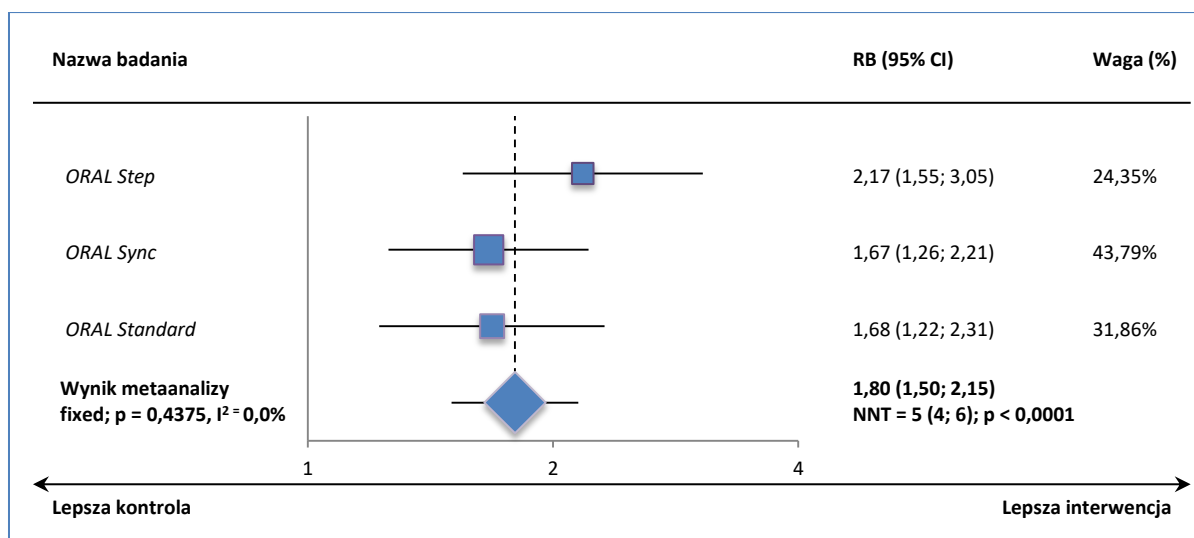
Wykres 32. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



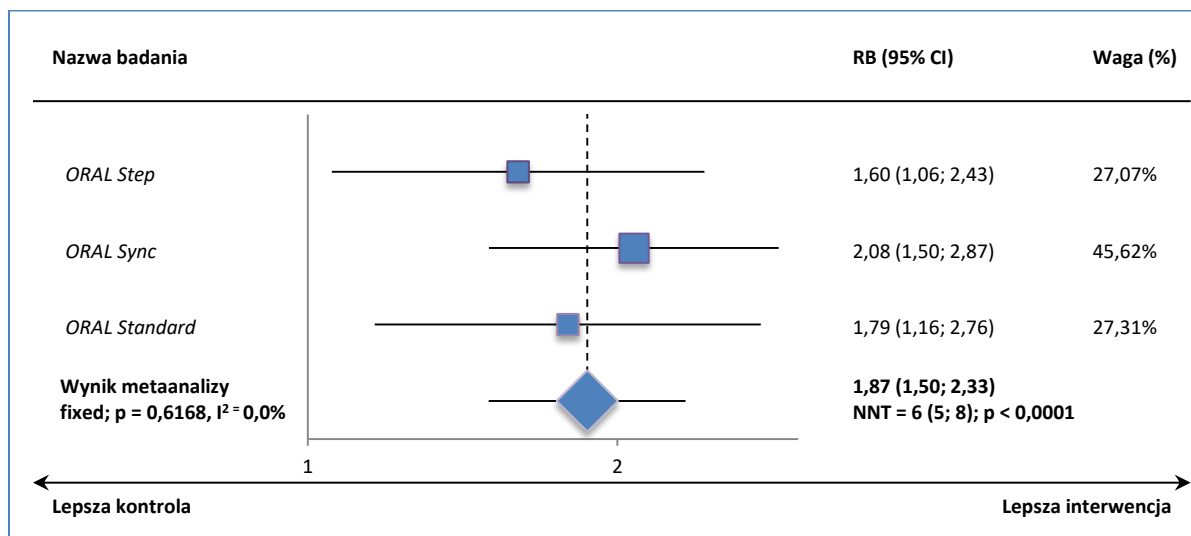
Wykres 33. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



Wykres 34. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena bólu (BP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



Wykres 35. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ogólnego postrzegania zdrowia (GH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



Funkcjonowanie psychiczne (SF-36 MCS)

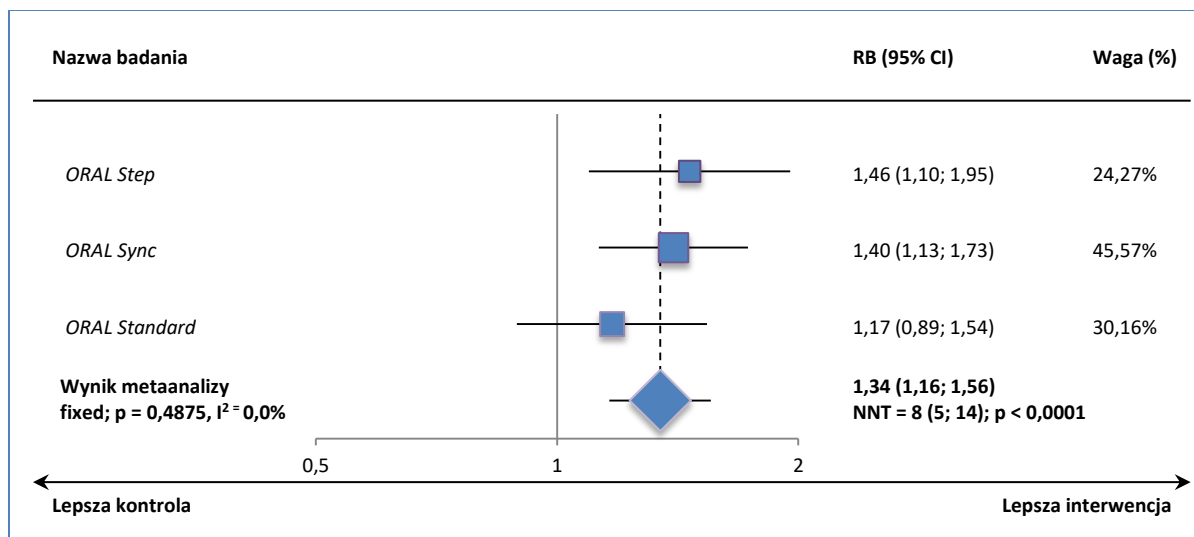
Ocena domeny funkcjonowania psychicznego (MCS) pacjentów w skali SF-36, wraz z oceną poszczególnych jej składowych, została przedstawiona w badaniach *ORAL Step*, *ORAL Sync* i *ORAL Standard*. W każdej z domen klinicznie istotną poprawę uzyskiwało liczbowo więcej chorych z grupy TOFA + MTX w porównaniu do PBO + MTX (ocena różnic między grupami istotna statystycznie dla większości porównań). W skali SF-36 w ocenie funkcjonowania psychicznego (MCS) wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy (zmiana wyniku o $\geq 2,5$ punktu) w grupie TOFA + MTX wobec grupy PBO+MTX: RB = 1,34 (95% CI: 1,16; 1,56), NNT = 8 (95% CI: 5; 14), $p < 0,0001$. Ze względu na nieznamienną heterogeniczność danych ($p = 0,4875$), obliczenia wykonano modelem efektów stałych.

Również dla każdej ze składowych wykonano metaanalizy danych z badań (kolejne wykresy poniżej), w których wykazano, że tofacetynyb w skojarzeniu z metotreksatem, w porównaniu do metotreksatu, istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy:

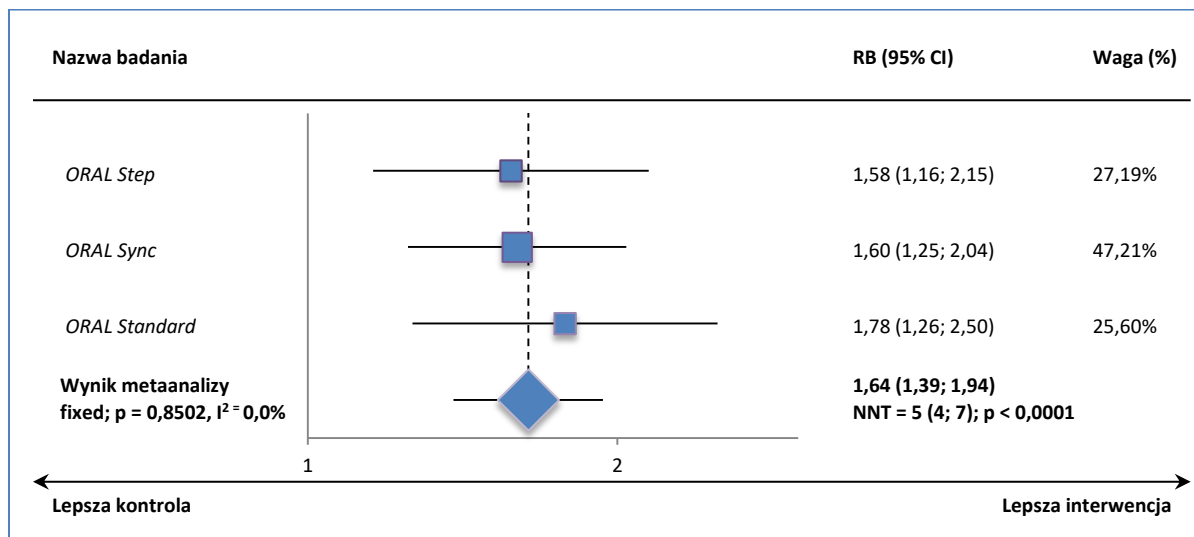
- w ocenie witalności (VT): RB = 1,64 (95% CI: 1,39; 1,94), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$,
- w ocenie funkcjonowania społecznego (SF): RB = 1,24 (95% CI: 1,08; 1,42), NNT = 10 (95% CI: 6; 26), $p = 0,0024$,
- w ocenie wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE): RB = 1,22 (95% CI: 1,01; 1,47), NNT = 15 (95% CI: 8; 140), $p = 0,0346$,
- oraz w ocenie zdrowia psychicznego (MH): RB = 1,45 (95% CI: 1,22; 1,71), NNT = 7 (95% CI: 5; 12); $p < 0,0001$.

Każdą z metaanaliz wykonano modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna.

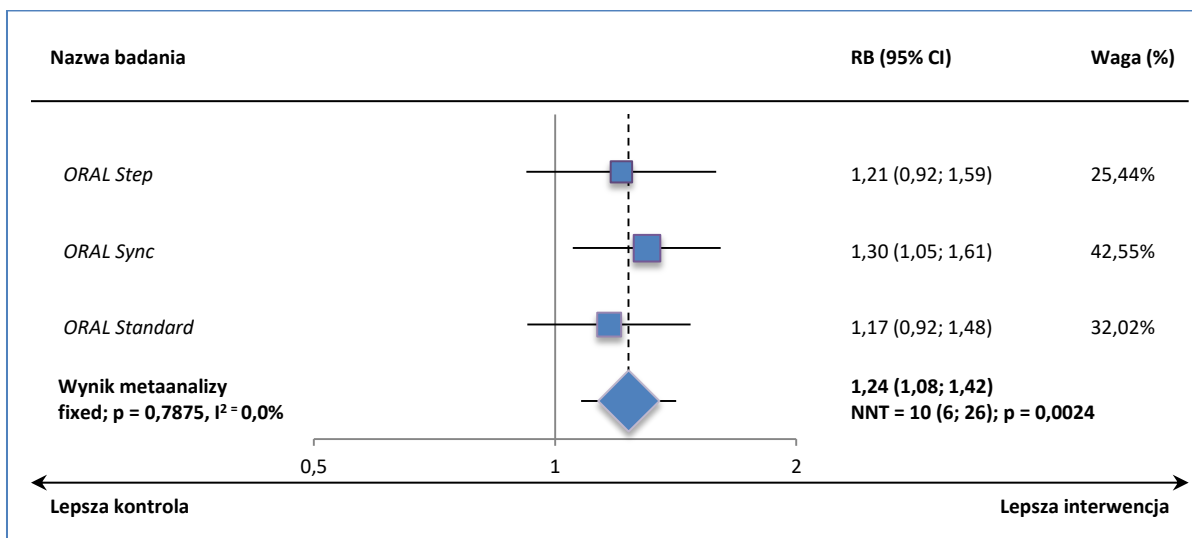
Wykres 36. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena funkcjonowania psychicznego (MCS) ($\geq 2,5$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



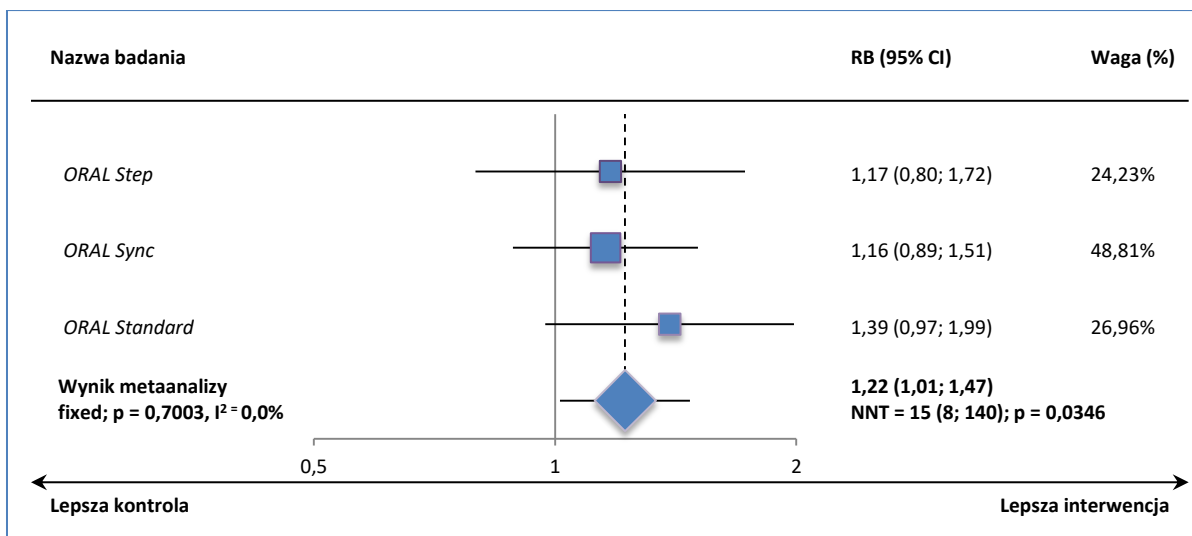
Wykres 37. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena witalności (VT) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



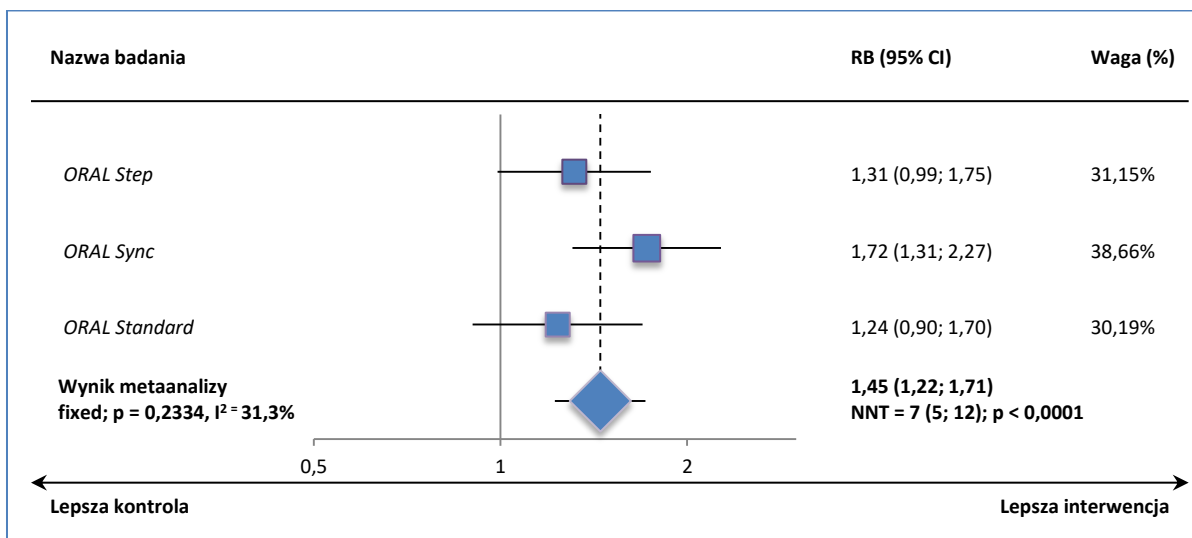
Wykres 38. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena funkcjonowania społecznego (SF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



Wykres 39. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



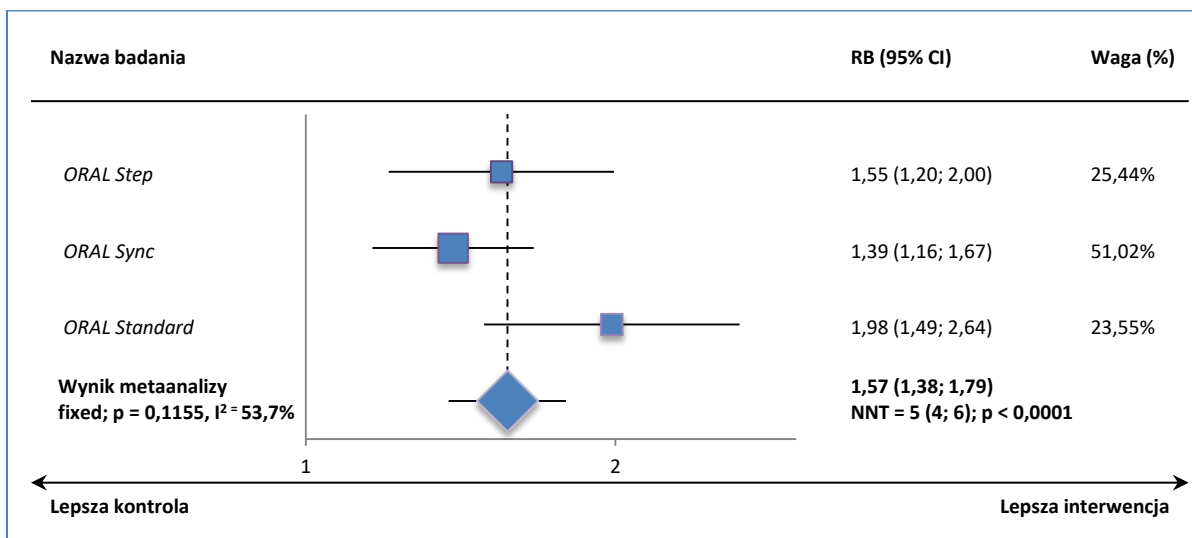
Wykres 40. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena zdrowia psychicznego (MH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



Zmniejszenie aktywności choroby (PtGA – VAS 100 mm)

Zmniejszenie aktywności choroby (PtGA – VAS 100 mm) w postaci klinicznie istotnej poprawy (redukcja o 10 mm) oceniono w badaniach: *ORAL Step*, *ORAL Sync* i *ORAL Standard*. W każdym z nich odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę był istotnie większy w grupie TOFA + MTX niż w PBO+MTX. Również przeprowadzona metaanaliza danych z badań (wykres poniżej) wykazała znacznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego u chorych leczonych 3 miesiące TOFA + MTX w porównaniu do PBO+MTX: RB = 1,57 (95% CI: 1,38; 1,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 6); $p < 0,0001$. Obliczenia wykonano modelem *fixed*, z uwagi na nieznamienne heterogeniczność danych ($p = 0,1155$).

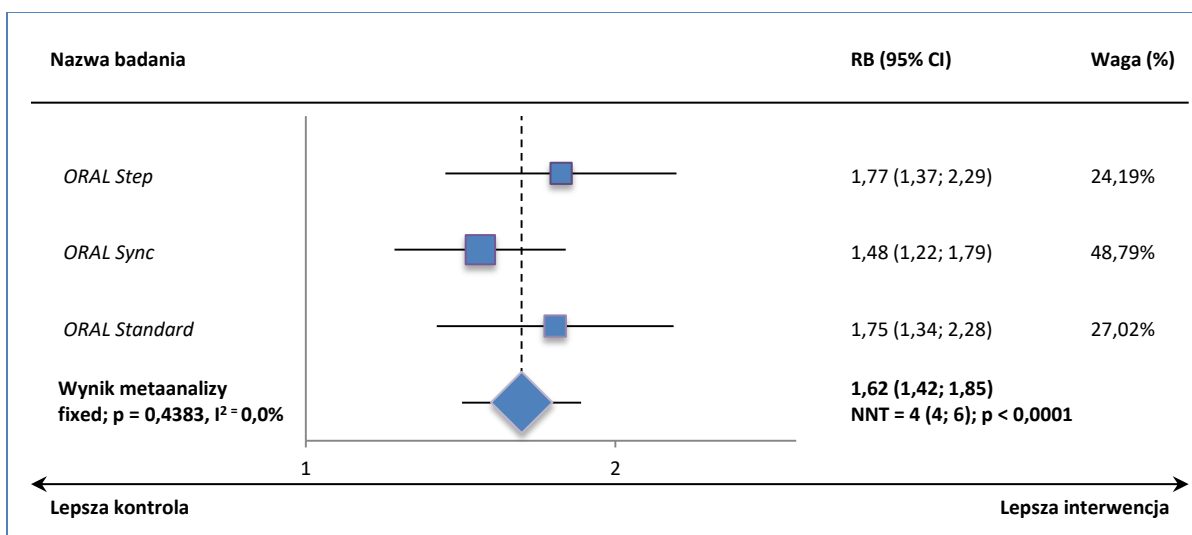
Wykres 41. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w ocenie pacjenta w zmniejszeniu aktywności choroby (PtGA – VAS 100 mm) (≥ -10 mm); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



Zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych (Pain – VAS 100 mm)

Dane dotyczące klinicznie istotnej poprawy nasilenia dolegliwości bólowych (zmiana o ≥ 4 punkty) zaprezentowano w 3 badaniach: *ORAL Step*, *ORAL Sync* i *ORAL Standard*. Po 3 miesiącach terapii TOFA + MTX w każdym z badań istotnie więcej chorych, w porównaniu do PBO+MTX, uzyskało opisywaną poprawę. Wynik metaanalizy danych (wykonanej przy użyciu modelu efektów stałych, ze względu na nieznamiennej heterogeniczność, $p = 0,4383$; wykres poniżej) potwierdził wnioskowanie o wyższej skuteczności TOFA + MTX nad PBO + MTX w zwiększaniu prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego: RB = 1,62 (95% CI: 1,42; 1,85), NNT = 4 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$.

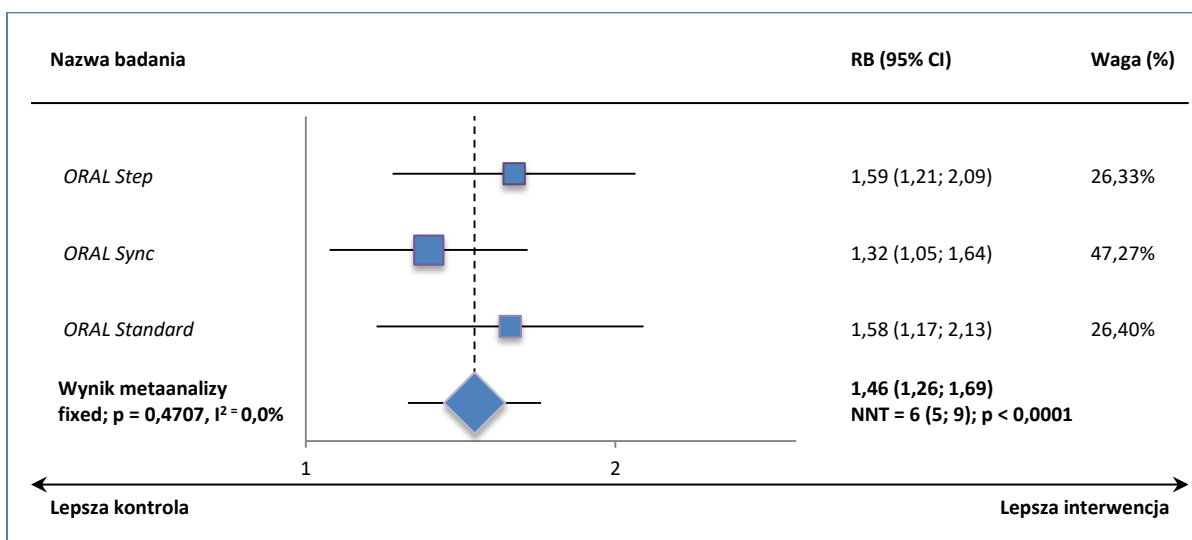
Wykres 42. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w ocenie zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych (Pain – VAS 100 mm) (≥ -10 mm); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



Zmniejszenie nasilenia zmęczenia (FACIT-F)

Ten punkt końcowy oceniano w badaniach *ORAL Step*, *ORAL Sync* i *ORAL Standard*. W każdym z nich wykazano istotny wpływ tofacytynibu na zmniejszenie nasilenia zmęczenia – istotnie więcej chorych leczonych 3 miesiące TOFA w skojarzeniu z MTX uzyskiwało klinicznie istotną poprawę w ocenie tego parametru (zmiana o ≥ 4 punkty) w porównaniu do PBO+MTX. Wnioskowanie potwierdza przeprowadzona metaanaliza danych z powyższych badań: RB = 1,46 (95% CI: 1,26; 1,69), NNT = 6 (95% CI: 5; 9), $p < 0,0001$. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych była nieistotna ($p = 0,4707$).

Wykres 43. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w ocenie zmniejszenia nasilenia zmęczenia (FACIT-F) (≥ 4 pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania *ORAL Step*, *ORAL Sync*, *ORAL Standard*.



1.5.5. Bezpieczeństwo – TOFA + MTX vs PBO + MTX

We wszystkich włączonych badaniach ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali ≥ 1 dawkę analizowanych leków. Badania przedstawiały informacje na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*).

1.5.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Informacje na temat odsetka i liczby chorych z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi odnaleziono w większości analizowanych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Liczba i odsetek chorych z AEs ogółem; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard i Kremer 2012.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)^	N	n (%)^		
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard; 6 miesięcy w badaniu Kremer 2012						
ORAL Step	133	71 (53,4%)**	132	75 (56,8%)**	0,94 (0,76; 1,17) p = 0,5743	-0,03 (-0,15; 0,09) p = 0,5738
ORAL Scan	321	157 (48,9%***)	160	73 (45,6%***)	1,07 (0,88; 1,31) p = 0,5016	0,03 (-0,06; 0,13) p = 0,4961
ORAL Sync	315	166* (52,7%)#	159	97* (61,0%)#	0,86 (0,73; 1,02) p = 0,0774	-0,08 (-0,18; 0,01) p = 0,0824
ORAL Standard	204	106 (52,0%)^^	108	51 (47,2%)^^	1,10 (0,87; 1,40) p = 0,4331	0,05 (-0,07; 0,16) p = 0,4252
Kremer 2012	71	47 (66,2%)	51	29 (56,9%)	1,16 (0,87; 1,56) p = 0,3062	0,09 (-0,08; 0,27) p = 0,2955

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 57 (42,9%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 24 (36,4%);

*** liczby i odsetki w okresie 3-6. miesiący i 6-12. miesiący wyniosły w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły odpowiednio 145 (45,2%) i 166 (51,7%), a w grupie chorych, którym zamiast PBO włączono TOFA 5 mg odpowiednio 18 (42,9%) i 34 (42,0%);

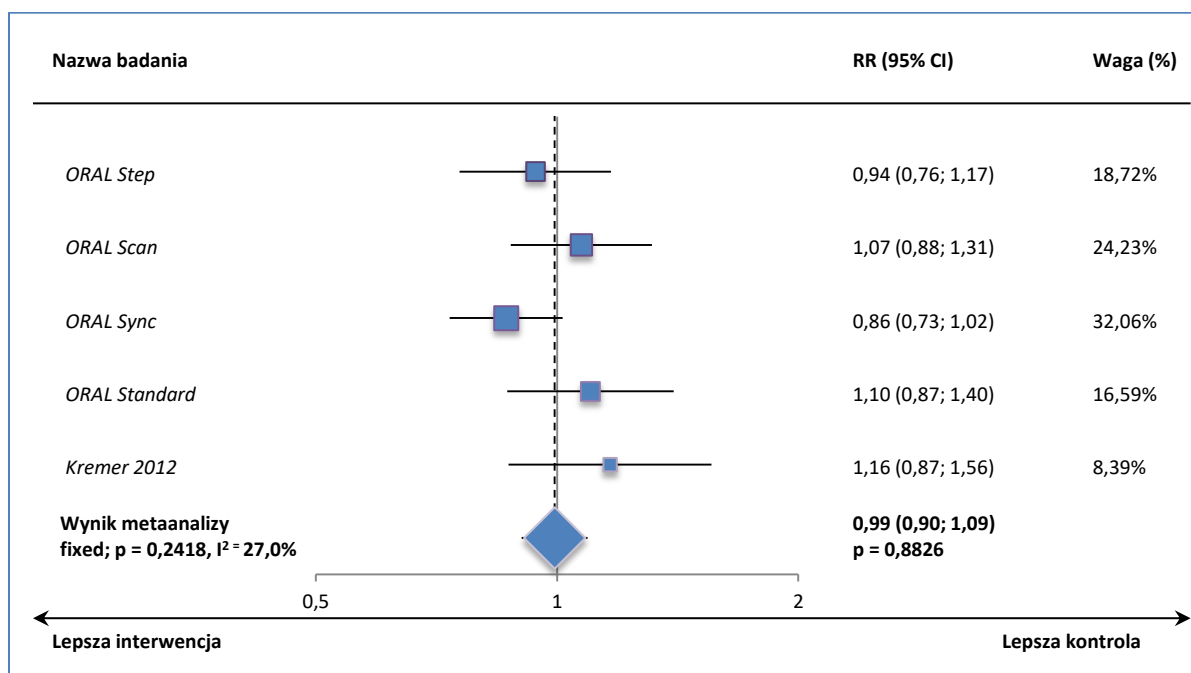
^ w poszczególnych próbach odnotowano odpowiednio następującą liczbę zdarzeń niepożądanych: 145 vs 167 (ORAL Step); 400 vs 179 (ORAL Sync);

^^ liczby i odsetki w okresie 3-6. miesiący u chorych, którzy nadal otrzymywali PBO, u pacjentów z grupy PBO, którzy przeszli na terapię TOFA 5 mg oraz tych, którzy od początku otrzymywali TOFA 5 mg wyniosły odpowiednio: 16 (27,1%), 7 (25,0%) i 67 (32,8%); natomiast w okresie 6-12. miesiący u pacjentów z grupy PBO, którzy przeszli na terapię TOFA 5 mg oraz tych, którzy od początku otrzymywali TOFA 5 mg wyniosły odpowiednio: 18 (32,1%) i 89 (43,6%);

w publikacji podano także, że liczba zdarzeń niepożądanych ogółem na 100 pacjento-lat w ciągu 12 miesięcy wyniosła odpowiednio 171,9 (95% CI: 152,5; 193,8) i 342,3 (95% CI: 281,1; 416,9).

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Wnioskowanie to potwierdziła wykonana metaanaliza – ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wyniosło 0,99 (95% CI: 0,90; 1,09), p = 0,8826. Obliczenia przeprowadzono metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,2418).

Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard i Kremer 2012.



1.5.5.2. Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane

Poniższa tabela zawiera liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono ciężkie zdarzenia niepożądane – dane pochodzą z wszystkich badań uwzględnionych w tej części raportu.

Tabela 41. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard i Tanaka 2011; 6 miesięcy w badaniu Kremer 2012						
ORAL Step	133	2 (1,5%) ^{^***}	132	6 (4,5%) ^{^****}	0,33 (0,07; 1,61) p = 0,1706	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1471
ORAL Scan	321	12 (3,7%) ^{^^#}	160	5 (3,1%) ^{^^#}	1,20 (0,43; 3,34) p = 0,7321	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7238
ORAL Sync	315	6* (3,8%) ^{^^###}	159	9* (2,9%) ^{###}	0,34 (0,12; 0,93) p = 0,0355	-0,04 (-0,08; 0,00) NNH = 27 (14; 712) p = 0,0589
ORAL Standard	204	12 (5,9%) ^{***#}	108	2 (1,9%) ^{***#}	3,18 (0,72; 13,94) p = 0,1255	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0546
Kremer 2012	71	4 (5,6%) ^{^^^}	51	0 (0%)	6,50 (0,36; 118,12) p = 0,2058	0,06 (-0,01; 0,12) p = 0,0744
Tanaka 2011	27	1 (3,7%*)	28	0 (0%)	3,11 (0,13; 73,11) p = 0,4817	0,04 (-0,06; 0,13) p = 0,4492

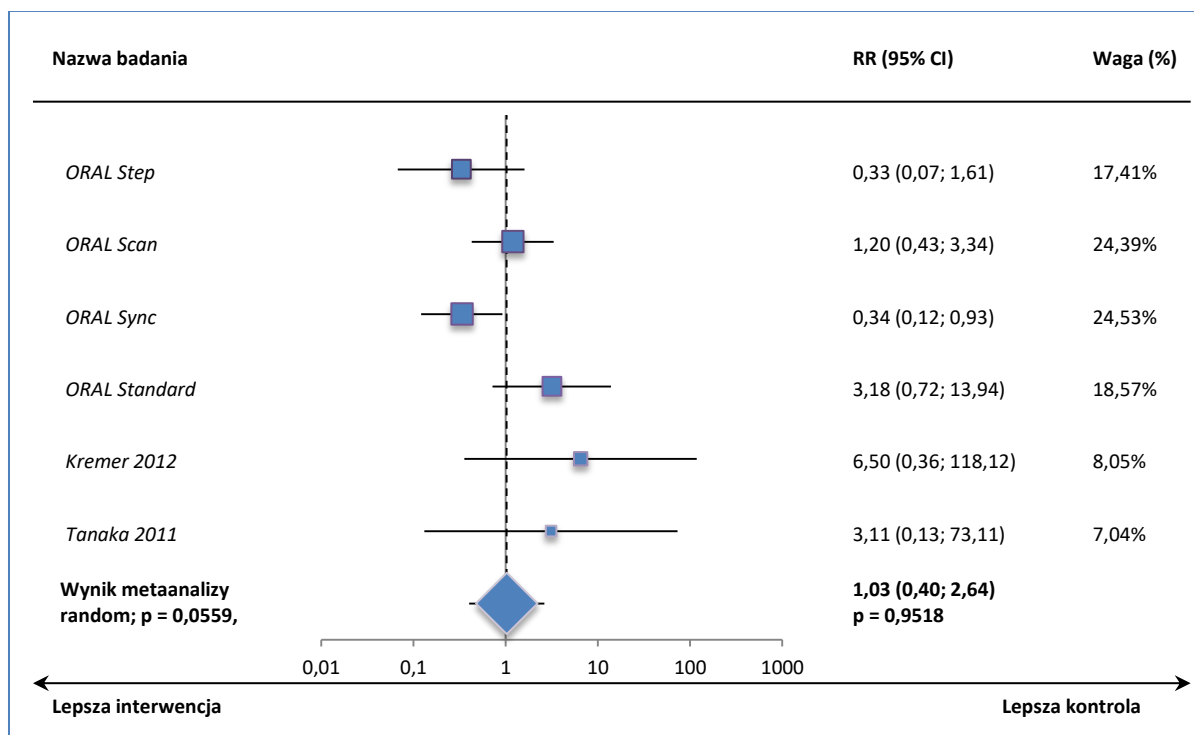
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w tym odpowiednio 3 i 1 przypadek ciężkiego zakażenia;

*** liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 5 (3,8%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 3 (4,5%);
 ^ w tym żadnego przypadku ciężkiego zakażenia; liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 2 (1,5%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 1 (1,5%);
 ^^ w tym 2 przypadki ciężkiego zakażenia w grupie TOFA 5 mg i 0 w grupie PBO; liczby i odsetki ciężkiego zakażenia w okresie 3-6. miesiący i 6-12. miesiący wyniosły w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły odpowiednio 8 (2,5%) i 1 (0,3%), a w grupie chorych, którym zamiast PBO włączono TOFA 5 mg odpowiednio 1 (1,2%) i 0 (0,0%);
 ^^ w tym 1 przypadek ciężkiego zakażenia;
 # liczby i odsetki w okresie 3-6. miesiący i 6-12. miesiący wyniosły w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły odpowiednio 17 (5,3%) i 13 (4,0%), a w grupie chorych, którym zamiast PBO włączono TOFA 5 mg odpowiednio 1 (2,4%) i 1 (1,2%);
 ## liczby i odsetki w okresie 3-6. miesiący u chorych, którzy nadal otrzymywali PBO, u pacjentów z grupy PBO, którzy przeszli na terapię TOFA 5 mg oraz tych, którzy od początku otrzymywali TOFA 5 mg wyniosły odpowiednio: 2 (3,4%), 0 (0%) i 10 (4,9%), w tym ciężkie zakażenia odpowiednio 0 (0%), 0 (0%) i 2 (1,0%); natomiast w okresie 6-12. miesiący u pacjentów z grupy PBO, którzy przeszli na terapię TOFA 5 mg oraz tych, którzy od początku otrzymywali TOFA 5 mg wyniosły odpowiednio: 1 (1,8%) i 10 (4,9%), w tym ciężkie zakażenia odpowiednio 0 (0%) i 2 (1,0%);
 ### w publikacji podano także, że liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat w ciągu 12 miesięcy wyniosła odpowiednio 6,9 (95% CI: 4,6; 10,5) i 10,9 (95% CI: 4,9; 24,2).

W większości analizowanych badań różnice w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych były nieistotne statystycznie między wyróżnionymi grupami. Jedynie w badaniu *ORAL Sync* odnotowano, że ryzyko wystąpienia SAEs było o 66% niższe podczas terapii tofacetynybem w porównaniu do placebo. Podobnie metaanaliza danych z pojedynczych prób wykazała, że różnica w częstości wystąpienia takich zdarzeń pomiędzy TOFA a komparatorem nie jest istotna statystycznie, RR = 1,03 (95% CI: 0,40, 2,64), p = 0,9518.

Wykres 45. Metaanaliza ryzyka wystąpienia SAEs; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania *ORAL Step*, *ORAL Scan*, *ORAL Sync*, *ORAL Standard*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011*.



1.5.5.3. Poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane

Dane na temat liczby i odsetka pacjentów, u których zaobserwowano poważne AEs zamieszczono w tabeli poniżej – szczegółowe dane odnaleziono jedynie w próbie *Kremer 2012*.

Tabela 42. Liczba i odsetek chorych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie Kremer 2012.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 6 miesięcy w badaniu Kremer 2012						
Kremer 2012	71	4 (5,6%)	51	0 (0%)	6,50 (0,36; 118,12) p = 0,2058	0,06 (-0,01; 0,12) p = 0,0744

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ do poważnych zdarzeń niepożądanych wliczały się: poważna niedokrwistość.

Wynik obliczeń na podstawie danych z badania *Kremer 2012* nie jest istotny statystycznie, RR = 6,50 (95% CI: 0,36; 118,12).

1.5.5.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

We wszystkich analizowanych próbach odnaleziono dane na temat liczb oraz odsetków pacjentów, u których zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania terapii. Pozyskane informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Liczba i odsetek chorych z AEs prowadzącymi do przerwania leczenia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard i Tanaka 2011; 6 miesięcy w badaniu Kremer 2012						
ORAL Step	133	8 (6,0%)**	132	7 (5,3%)**	1,13 (0,42; 3,04) p = 0,8021	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8019
ORAL Scan	321	15 (4,7%)***	160	5 (3,1%)***	1,50 (0,55; 4,04) p = 0,4277	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3927
ORAL Sync	315	13* (4,1%)#	159	2* (1,3%)#	3,28 (0,75; 14,36) p = 0,1147	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0444
ORAL Standard	204	14 (6,9%)^	108	3 (2,8%)^	2,47 (0,73; 8,41) p = 0,1478	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0852
Kremer 2012	71	3 (4,2%)	51	3 (5,9%)	0,72 (0,15; 3,42) p = 0,6775	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6838
Tanaka 2011	27	4 (14,8%*)	28	2 (7,1%*)	2,07 (0,41; 10,41) p = 0,3754	0,08 (-0,09; 0,24) p = 0,3606

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** liczby i odsetki po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły 4 (3,0%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 1 (1,5%);

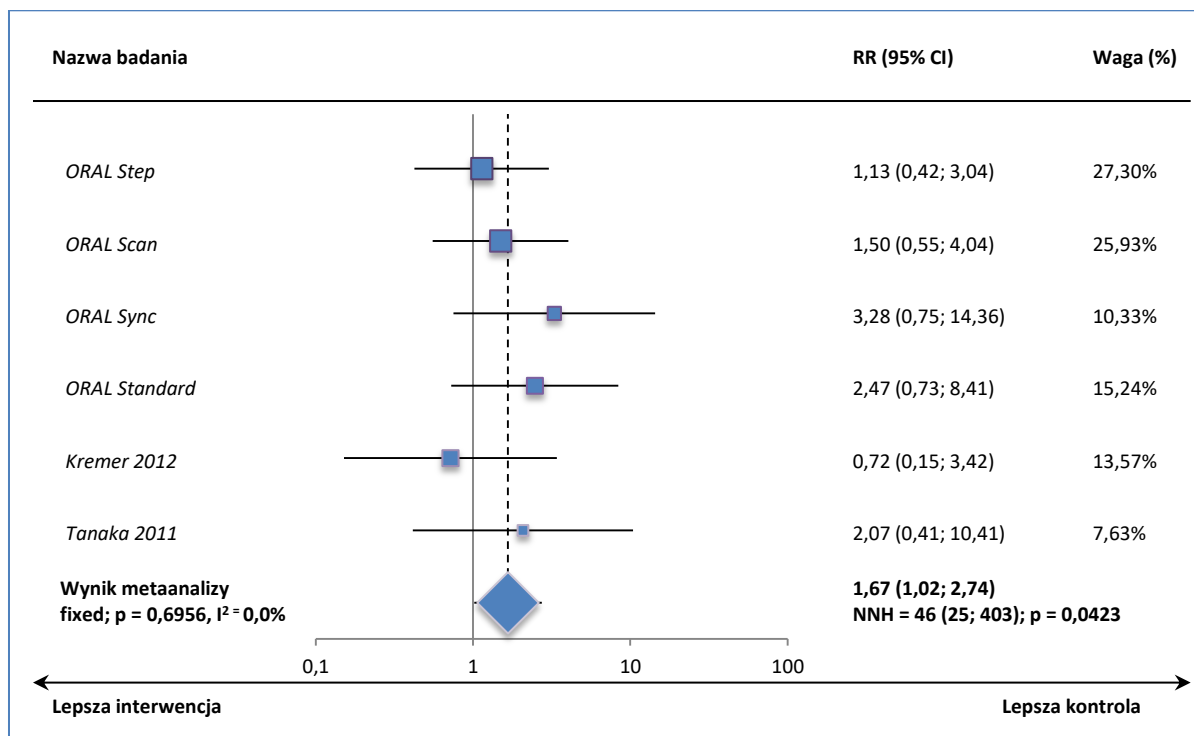
*** liczby i odsetki w okresie 3-6. miesięcy i 6-12. miesięcy wyniosły w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły odpowiednio 16 (5,0%) i 9 (2,8%), a w grupie chorych, którym zamiast PBO włączono TOFA 5 mg odpowiednio 2 (4,8%) i 2 (2,5%);

^ liczby i odsetki w okresie 3-6. miesięcy u chorych, którzy nadal otrzymywali PBO, u pacjentów z grupy PBO, którzy przeszli na terapię TOFA 5 mg oraz tych, którzy od początku otrzymywali TOFA 5 mg wyniosły odpowiednio: 0 (0%), 1 (3,6%) i 5 (2,5%); natomiast w okresie 6-12. miesięcy u pacjentów z grupy PBO, którzy przeszli na terapię TOFA 5 mg oraz tych, którzy od początku otrzymywali TOFA 5 mg wyniosły odpowiednio: 0 (0%) i 6 (2,9%);

w publikacji podano także, że liczba zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia na 100 pacjento-lat w ciągu 12 miesięcy wyniosła odpowiednio 6,2 (95% CI: 4,0; 9,6) i 5,4 (95% CI: 1,8; 16,8).

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Wynik wykonanej metaanalizy okazał się istotny statystycznie, RR = 1,67 (95% CI: 1,02; 2,74), NNH = 46 (95% CI: 25; 403); p = 0,0423. Obliczenia przeprowadzono metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,6956).

Wykres 46. Metaanaliza ryzyka przerwania terapii z powodu AEs; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.



1.5.5.5. Zgony

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o częstości zgonów, które odnotowano w analizowanych próbach.

Tabela 44. Liczba i odsetek zgonów; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard i Tanaka 2011; 6 miesięcy w badaniu Kremer 2012						
ORAL Step	133	0 (0%)**	132	0 (0%)**	-	-
ORAL Scan	321	2 (0,6%)^***	160	0 (0%)***	2,50 (0,12; 51,77) p = 0,5534	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3429
ORAL Sync	315	2 (0,6%*)	159	0 (0%)	2,53 (0,12; 52,42) p = 0,5480	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3402

Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<i>ORAL Standard</i>	204	1 (0,5%*)	108	0 (0%)	1,60 (0,07; 38,83) p = 0,7743	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5772
<i>Kremer 2012</i>	71	0 (0%)	51	0 (0%)	-	-
<i>Tanaka 2011</i>	27	0 (0%)	28	0 (0%)	-	-

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

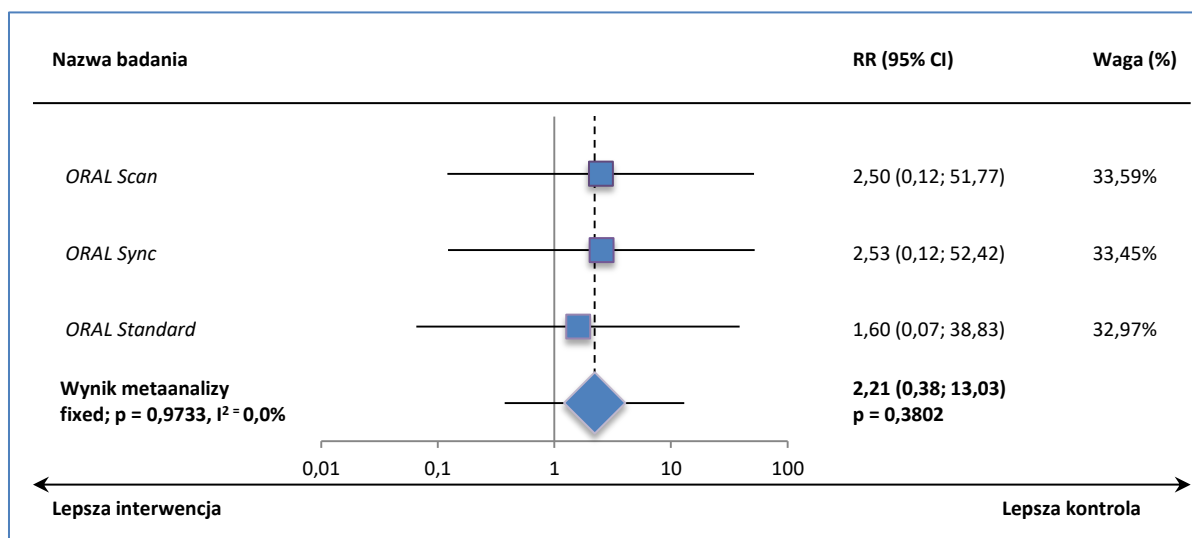
** w okresie 3-6. miesiąca w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły oraz w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo także nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu;

*** liczby i odsetki w okresie 3-6. miesięcy i 6-12. miesięcy wyniosły w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg wyniosły odpowiednio 0 (0%) i 2 (0,6%), a w grupie chorych, którym zamiast PBO włączono TOFA 5 mg odpowiednio 0 (0%) i 1 (1,2%);

^ po przerwaniu leczenia.

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem częstości występowania zgonów. Wnioskowanie to potwierdziła wykonana metaanaliza – ryzyko względne wystąpienia zgonów wyniosło 2,21 (95% CI: 0,38; 13,03), p = 0,3802. Obliczenia przeprowadzono metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,9733).

Wykres 47. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonu; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania *ORAL Scan*, *ORAL Sync* i *ORAL Standard*.



1.5.5.6. Poszczególne zdarzenia niepożądane

We wszystkich włączonych do niniejszego rozdziału badaniach podano informacje o częstości poszczególnych AEs. W badaniach *ORAL Step*, *ORAL Scan* i *ORAL Standard* przedstawiono informacje na temat AEs występujących u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z analizowanych grup, w próbie *Kremer 2012* przedstawiono informacje o AEs występujących u $\geq 5\%$ chorych i > 2 pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup, a w badaniu *Tanaka 2011* o zdarzeniach niepożądanych u > 2 chorych w którejkolwiek z grup. Ponieważ w badaniu *Kremer 2012* dla grupy TOFA 5 mg przedstawiono jedynie

wyniki dla 24. tygodnia, a dla grupy PBO dane dla 12. tygodnia i nie zaprezentowano osobno informacji dla chorych bez zmiany PBO na TOFA 5 mg w okresie 24. tygodni, dla badania tego nie liczone RR oraz nie brano go pod uwagę w wykonywanych metaanalizach. Ponieważ w badaniu *ORAL Sync* częstość poszczególnych AEs podano w przeliczeniu na 100-pacjento-lat informacje te zaprezentowano oddzielnie. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 45. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA + MTX vs MTX; badania *ORAL Step*, *ORAL Scan*, *ORAL Sync*, *ORAL Standard*, *Kremer 2012* i *Tanaka 2011*.

AEs	Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy RR (95% CI)**, p, I ² , p heterogeniczności*
		N	n (%)	N	n (%)			
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach <i>ORAL Step</i>¹, <i>ORAL Scan</i>¹, <i>ORAL Standard</i>¹ i <i>Tanaka 2011</i>, 6 i 3 miesiące w badaniu <i>Kremer 2012</i>[^]								
niedokrwistość	<i>ORAL Step</i>	133	0 (0%)	132	1 (0,8%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4970	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4733	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4970
	<i>ORAL Scan</i>	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
ból górnej części brzucha	<i>ORAL Step</i>	133	3 (2,3%)	132	0 (0%)	6,95 (0,36; 133,20) p = 0,1983	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1266	2,84 (0,75; 10,72), p = 0,1232, I ² = 0,0%, p = 0,7698
	<i>ORAL Scan</i>	321	4 (1,2%)	160	1 (0,6%)	1,99 (0,22; 17,69) p = 0,5356	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4795	
	<i>ORAL Standard</i>	204	4 (2,0%)	108	1 (0,9%)	2,12 (0,24; 18,71) p = 0,4997	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4395	
	<i>Kremer 2012</i>	71	1 (1,4%)	69	3 (4,3%)	nd. [^]	nd. [^]	nd. [^]
biegunka	<i>ORAL Step</i>	133	8 (6,0%)	132	0 (0%)	16,87 (0,98; 289,39) p = 0,0513	0,06 (0,02; 0,10) p = 0,0056	4,44 (1,41; 14,02), NNH = 37 (23; 98), p = 0,0109, I ² = 11,6%, p = 0,3228
	<i>ORAL Scan</i>	321	7 (2,2%)	160	2 (1,3%)	1,74 (0,37; 8,30) p = 0,4844	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4374	
	<i>ORAL Standard</i>	204	5 (2,5%)	108	0 (0%)	5,85 (0,33; 104,79) p = 0,2303	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0596	
	<i>Kremer 2012</i>	71	9 (12,7%)	69	2 (2,9%)	nd. [^]	nd. [^]	nd. [^]
zaparcia	<i>ORAL Step</i>	133	8 (6,0%)	132	0 (0%)	16,87 (0,98; 289,39) p = 0,0513	0,06 (0,02; 0,10) p = 0,0056	10,39 (1,46; 74,16), NNH = 31 (20; 76), p = 0,0195, I ² = 0,0%, p = 0,5851
	<i>ORAL Scan</i>	321	5 (1,6%)	160	0 (0%)	5,50 (0,31; 98,85) p = 0,2474	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0652	
nieżyt żołądka	<i>ORAL Step</i>	133	1 (0,8%)	132	0 (0%)	2,98 (0,12; 72,44) p = 0,5028	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4750	-
owrzodzenie jamy ustnej	<i>ORAL Step</i>	133	1 (0,8%)	132	0 (0%)	2,98 (0,12; 72,44) p = 0,5028	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4750	1,54 (0,24; 9,83), p = 0,6474, I ² = 0,0%, p = 0,5896
	<i>ORAL Scan</i>	321	2 (0,6%)	160	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,91) p = 0,9980	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9980	
nudności	<i>ORAL Step</i>	133	4 (3,0%)	132	9 (6,8%)	0,44 (0,14; 1,40) p = 0,1641	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1500	0,90 (0,40; 2,04), p = 0,7950, I ² = 34,3%, p = 0,2181
	<i>ORAL Scan</i>	321	7 (2,2%)	160	2 (1,3%)	1,74 (0,37; 8,30) p = 0,4844	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4374	
	<i>ORAL Standard</i>	204	3 (1,5%)	108	0 (0%)	3,72 (0,19; 71,40) p = 0,3832	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,1862	

AEs	Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy RR (95% CI)**, p, I ² , p heterogeniczności*
		N	n (%)	N	n (%)			
	<i>Kremer 2012</i>	71	3 (4,2%)	69	1 (1,4%)	nd.^	nd.^	nd.^
wymioty	<i>ORAL Step</i>	133	0 (0%)	132	1 (0,8%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4970	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4733	1,16 (0,22; 5,99), p = 0,8611, I ² = 0,0%, p = 0,3464
	<i>ORAL Standard</i>	204	4 (2,0%)	108	1 (0,9%)	2,12 (0,24; 18,71) p = 0,4997	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4395	
zmęczenie	<i>ORAL Step</i>	133	1 (0,8%)	132	0 (0%)	2,98 (0,12; 72,44) p = 0,5028	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4750	-
obrzęk obwodowy	<i>ORAL Step</i>	133	3 (2,3%)	132	5 (3,8%)	0,60 (0,15; 2,44) p = 0,4715	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4660	-
	<i>ORAL Step</i>	133	2 (1,5%)	132	2 (1,5%)	0,99 (0,14; 6,94) p = 0,9939	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9939	0,66 (0,17; 1,85), p = 0,3404, I ² = 0,0%, p = 0,3965
zapalenie oskrzeli	<i>ORAL Scan</i>	321	0 (0%)	160	2 (1,3%)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1364	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2108	
	<i>ORAL Standard</i>	204	2 (1,0%)	108	1 (0,9%)	1,06 (0,10; 11,55) p = 0,9626	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9623	
zapalenie mieszków włosowych	<i>ORAL Step</i>	133	2 (1,5%)	132	2 (1,5%)	-	-	-
nieżyt żołądka i jelit	<i>ORAL Step</i>	133	0 (0%)	132	1 (0,8%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4970	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4733	0,34 (0,04; 3,19), p = 0,3438, I ² = 0,0%, p = 0,9852
	<i>Tanaka 2011</i>	27	0 (0%)	28	1 (3,6%)	0,35 (0,01; 8,12) p = 0,5092	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4582	
	<i>Kremer 2012</i>	71	2 (2,8%)	69	1 (1,4%)	nd.^	nd.^	
zapalenie śluzówki nosa i gardła	<i>ORAL Step</i>	133	5 (3,8%)	132	4 (3,0%)	1,24 (0,34; 4,52) p = 0,7437	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7430	1,85 (0,42; 8,20), p = 0,4177, I ² = 55,7%, p = 0,0796
	<i>ORAL Scan</i>	321	14 (4,4%)	160	1 (0,6%)	6,98 (0,93; 52,60) p = 0,0594	0,04 (0,01; 0,06) p = 0,0040	
	<i>ORAL Standard</i>	204	8 (3,9%)	108	0 (0%)	9,04 (0,53; 155,13) p = 0,1290	0,04 (0,01; 0,07) p = 0,0106	
	<i>Tanaka 2011</i>	27	1 (3,7%)	28	4 (14,3%)	0,26 (0,03; 2,17) p = 0,2134	-0,11 (-0,25; 0,04) p = 0,1608	
	<i>Kremer 2012</i>	71	5 (7,0%)	69	2 (2,5%)	nd.^	nd.^	
zapalenie zatok	<i>ORAL Step</i>	133	1 (0,8%)	132	4 (3,0%)	0,25 (0,03; 2,19) p = 0,2097	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1723	0,45 (0,12; 1,71), p = 0,2392, I ² = 0,0%, p = 0,4381
	<i>ORAL Scan</i>	321	3 (0,9%)	160	2 (1,3%)	0,75 (0,13; 4,43) p = 0,7487	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7593	
	<i>Kremer 2012</i>	71	0 (0%)	69	0 (0%)	nd.^	nd.^	
zakażenie górnych dróg oddechowych	<i>ORAL Step</i>	133	5 (3,8%)	132	4 (3,0%)	1,24 (0,34; 4,52) p = 0,7437	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7430	1,29 (0,63; 2,64), p = 0,4817, I ² = 0,0%, p = 0,5851
	<i>ORAL Scan</i>	321	9 (2,8%)	160	5 (3,1%)	0,90 (0,31; 2,63) p = 0,8434	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8461	
	<i>ORAL Standard</i>	204	9 (4,4%)	108	1 (0,9%)	2,38 (0,52; 10,83) p = 0,2612	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1862	
	<i>Kremer 2012</i>	71	5 (7,0%)	69	2 (2,9%)	nd.^	nd.^	
zakażenie dróg moczowych	<i>ORAL Step</i>	133	5 (3,8%)	132	3 (2,3%)	1,65 (0,40; 6,78) p = 0,4845	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,4786	1,64 (0,71; 3,81), p = 0,2457, I ² = 0,0%, p = 0,5601
	<i>ORAL Scan</i>	321	9 (2,8%)	160	4 (2,5%)	1,12 (0,35; 3,59) p = 0,8467	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8437	

AEs	Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy RR (95% CI)**, p, I ² , p heterogeniczności*
		N	n (%)	N	n (%)			
	<i>ORAL Standard</i>	204	5 (2,5%)	108	0 (0%)	5,85 (0,33; 104,79) p = 0,2303	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0596	
	<i>Kremer 2012</i>	71	5 (7,0%)	69	0 (0%)	nd.^	nd.^	nd.^
nadwyrężenie mięśni	<i>ORAL Step</i>	133	0 (0%)	132	0 (0%)	-	-	-
zwiększona aktywność fosfokinazy kreatyninowej we krwi	<i>ORAL Step</i>	133	0 (0%)	132	0 (0%)	-	-	-
	<i>ORAL Scan</i>	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
	<i>ORAL Standard</i>	204	1 (0,5%)	108	1 (0,9%)	0,53 (0,03; 8,38) p = 0,6518	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6762	-
niedobór witaminy D	<i>ORAL Step</i>	133	0 (0%)	132	0 (0%)	-	-	-
	<i>ORAL Step</i>	133	1 (0,8%)	132	5 (3,8%)	0,20 (0,02; 1,68) p = 0,1374	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,0958	0,44 (0,17; 1,13), p = 0,0881, I ² = 0,0%, p = 0,5785
ból stawów	<i>ORAL Scan</i>	321	5 (1,6%)	160	5 (3,1%)	0,50 (0,15; 1,70) p = 0,2653	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,3086	
	<i>ORAL Standard</i>	204	2 (1,0%)	108	1 (0,9%)	1,06 (0,10; 11,55) p = 0,9626	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9623	
	<i>Kremer 2012</i>	71	1 (1,4%)	69	0 (0%)	nd.^	nd.^	
	<i>ORAL Step</i>	133	3 (2,3%)	132	2 (1,5%)	1,49 (0,25; 8,77) p = 0,6600	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6574	1,86 (0,53; 6,51), p = 0,3319, I ² = 0,0%, p = 0,8803
ból pleców	<i>ORAL Scan</i>	321	3 (0,9%)	160	0 (0%)	3,50 (0,18; 67,35) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1976	
	<i>ORAL Standard</i>	204	3 (1,5%)	108	1 (0,9%)	1,59 (0,17; 15,09) p = 0,6871	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6627	
	<i>ORAL Step</i>	133	0 (0%)	132	3 (2,3%)	0,14 (0,01; 2,72) p = 0,1949	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1258	0,38 (0,07; 2,05), p = 0,2580, I ² = 5,4%, p = 0,3040
skurcze mięśni	<i>ORAL Scan</i>	321	2 (0,6%)	160	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,91) p = 0,9980	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9980	
	<i>ORAL Step</i>	133	3 (2,3%)	132	4 (3,0%)	0,74 (0,17; 3,26) p = 0,6953	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6943	0,54 (0,22; 1,33), p = 0,1798, I ² = 21,1%, p = 0,2816
pogorszenie reumatoidalnego zapalenia stawów	<i>ORAL Scan</i>	321	1 (0,3%)	160	4 (2,5%)	0,12 (0,01; 1,11) p = 0,0615	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0856	
	<i>ORAL Standard</i>	204	4 (2,0%)	108	2 (1,9%)	1,06 (0,20; 5,69) p = 0,9469	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9464	
	<i>Kremer 2012</i>	71	2 (2,8%)	69	1 (1,4%)	nd.^	nd.^	nd.^
	<i>ORAL Step</i>	133	3 (2,3%)	132	1 (0,8%)	2,98 (0,31; 28,26) p = 0,3420	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3155	2,62 (1,15; 5,94), NNH = 37 (22; 135), p = 0,0212, I² = 0,0%, p = 0,9821
	<i>ORAL Scan</i>	321	18 (5,6%)	160	3 (1,9%)	2,99 (0,89; 10,00) p = 0,0754	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0257	
ból głowy	<i>ORAL Standard</i>	204	8 (3,9%)	108	2 (1,9%)	2,12 (0,46; 9,80) p = 0,3371	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2706	
	<i>Tanaka 2011</i>	27	2 (7,4%)	28	1 (3,6%)	2,07 (0,20; 21,56) p = 0,5414	0,04 (-0,08; 0,16) p = 0,5321	
	<i>Kremer 2012</i>	71	2 (2,8%)	69	1 (1,4%)	nd.^	nd.^	
parestezja	<i>ORAL Step</i>	133	0 (0%)	132	3 (2,3%)	0,14 (0,01; 2,72) p = 0,1949	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1258	-

AEs	Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy RR (95% CI)**, p, I ² , p heterogeniczności*
		N	n (%)	N	n (%)			
depresja	ORAL Step	133	2 (1,5%)	132	1 (0,8%)	1,98 (0,18; 21,63) p = 0,5737	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5652	-
krwimocz	ORAL Step	133	0 (0%)	132	3 (2,3%)	0,14 (0,01; 2,72) p = 0,1949	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1258	-
kaszel	ORAL Step	133	5 (3,8%)	132	3 (2,3%)	1,65 (0,40; 6,78) p = 0,4845	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,4786	0,67 (0,25; 1,77), p = 0,4198, I ² = 46,0%, p = 0,1568
	ORAL Scan	321	1 (0,3%)	160	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6217	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6526	
	ORAL Standard	204	0 (0%)	108	3 (2,8%)	0,08 (0,00; 1,46) p = 0,0872	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1070	
	Kremer 2012	71	3 (4,2%)	69	0 (0%)	nd.^	nd.^	nd.^
zmiany skórne	ORAL Step	133	1 (0,8%)	132	0 (0%)	2,98 (0,12; 72,44) p = 0,5028	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4750	0,73 (0,12; 4,33), p = 0,7309, I ² = 36,2%, p = 0,2107
	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2717	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4279	
nadciśnienie tętnicze	ORAL Step	133	1 (0,8%)	132	1 (0,8%)	0,99 (0,06; 15,70) p = 0,9957	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9957	1,96 (0,63; 6,09), p = 0,2461, I ² = 32,2%, p = 0,2290
	ORAL Scan	321	11 (3,4%)	160	1 (0,6%)	5,48 (0,71; 42,10) p = 0,1018	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0187	
	ORAL Standard	204	2 (1,0%)	108	2 (1,9%)	0,53 (0,08; 3,71) p = 0,5218	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5531	
leukopenia	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
	Tanaka 2011	27	2 (7,4%)	28	0 (0%)	5,18 (0,26; 103,15) p = 0,2813	0,07 (-0,04; 0,19) p = 0,2098	-
neutropenia	ORAL Scan	321	1 (0,3%)	160	0 (0%)	1,50 (0,06; 36,62) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5911	-
dusznicza bolesna	ORAL Scan	321	1 (0,3%)	160	0 (0%)	1,50 (0,06; 36,62) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5911	-
szum w uszach	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
zapalenie tkanki łącznej	ORAL Scan	321	2 (0,6%)	160	0 (0%)	2,50 (0,12; 51,77) p = 0,5534	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3429	-
wzdęcie brzucha	ORAL Scan	321	4 (1,2%)	160	1 (0,6%)	1,99 (0,22; 17,69) p = 0,5356	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4795	-
	Kremer 2012^^	71	0 (0%)	69	1 (1,4%)	nd.^	nd.^	nd.^
zapalenie ozębnej	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2717	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4279	-
zapalenie jamy ustnej	ORAL Scan	321	2 (0,6%)	160	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,91) p = 0,9980	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9980	-
	Tanaka 2011	27	0 (0%)	28	0 (0%)	-	-	-
hepatotoksyczność	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
hipertransaminazemia	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
pótpasiec	ORAL Scan	321	3 (0,9%)	160	0 (0%)	3,50 (0,18; 67,35) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1976	-
	ORAL Standard	204	0 (0%)	108	0 (0%)	-	-	-

AEs	Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy RR (95% CI)**, p, I ² , p heterogeniczności*
		N	n (%)	N	n (%)			
grypa	ORAL Scan	321	1 (0,3%)	160	0 (0%)	1,50 (0,06; 36,62) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5911	-
	ORAL Standard	204	0 (0%)	108	0 (0%)	-	-	-
	Kremer 2012	71	2 (2,8%)	69	0 (0%)	nd.^	nd.^	nd.^
zakażenia pochwy	ORAL Scan	321	1 (0,3%)	160	0 (0%)	1,50 (0,06; 36,62) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5911	-
uszkodzenie łąkotki	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
złamanie żebra	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
złamanie kończyny górnej	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
zwiększenie aktywności ALT	ORAL Scan	321	4 (1,2%)	160	2 (1,3%)	1,98 (0,37; 10,65) p = 0,4239	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4130	3,44 (1,08; 11,00), NNH = 33 (19; 166), p = 0,0373, I² = 0,0%, p = 0,6924
	ORAL Standard	204	3 (1,5%)	108	0 (0%)	3,72 (0,19; 71,40) p = 0,3832	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,1862	
	Tanaka 2011	27	6 (22,2%)	28	1 (3,6%)	6,22 (0,80; 48,33) p = 0,0805	0,19 (0,02; 0,36) p = 0,0328	
	Kremer 2012	71	0 (0%)	69	1 (1,4%)	nd.^	nd.^	
zwiększenie aktywności AST	ORAL Scan	321	3 (0,9%)	160	1 (0,6%)	2,98 (0,31; 28,26) p = 0,3420	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3155	3,33 (0,85; 13,14), p = 0,0854, I ² = 0,0%, p = 0,9648
	ORAL Standard	204	2 (1,0%)	108	0 (0%)	2,66 (0,13; 54,88) p = 0,5267	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3285	
	Tanaka 2011	27	4 (14,8%)	28	1 (3,6%)	4,15 (0,49; 34,79) p = 0,1898	0,11 (-0,04; 0,26) p = 0,1434	
	Kremer 2012	71	0 (0%)	69	0 (0%)	nd.^	nd.^	
zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	ORAL Scan	321	1 (0,3%)	160	0 (0%)	1,50 (0,06; 36,62) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5911	-
obniżenie liczby płytek krwi	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
hipercholesterolemia	ORAL Scan	321	5 (1,6%)	160	0 (0%)	5,50 (0,31; 98,85) p = 0,2474	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0652	4,47 (0,52; 38,25), p = 0,1720, I ² = 0,0%, p = 0,7904
	Tanaka 2011	27	1 (3,7%)	28	0 (0%)	3,11 (0,13; 73,11) p = 0,4817	0,04 (-0,06; 0,13) p = 0,4492	
	Kremer 2012	71	0 (0%)	69	0 (0%)	nd.^	nd.^	
hiperlipidemia	ORAL Scan	321	1 (0,3%)	160	0 (0%)	1,50 (0,06; 36,62) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5911	2,19 (0,24; 20,03), p = 0,4861, I ² = 0,0%, p = 0,7506
	Tanaka 2011	27	1 (3,7%)	28	0 (0%)	3,11 (0,13; 73,11) p = 0,4817	0,04 (-0,06; 0,13) p = 0,4492	
zakażenia	Tanaka 2011	27	3* (11,1%)	28	6* (21,4%)	0,52 (0,14; 1,87) p = 0,3150	-0,10 (-0,30; 0,09) p = 0,2941	1,43 (0,20; 10,35), p = 0,7219, I ² = 80,6%, p = 0,0231
	Kremer 2012	71	16 (22,5%)	51	3 (5,9%)	3,83 (1,18; 12,46) p = 0,0256	0,17 (0,05; 0,28) NNH = 7 (4; 21) p = 0,0052	

AEs	Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy RR (95% CI)**, p, I ² , p heterogeniczności*
		N	n (%)	N	n (%)			
zwiększone stężenie LDL	Tanaka 2011	27	1 (3,7%)	28	0 (0%)	3,11 (0,13; 73,11) p = 0,4817	0,04 (-0,06; 0,13) p = 0,4492	-
chondropatia	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
wysunięcie krążka międzyżebrowego	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
ból mięśniowo-szkieletowy	ORAL Scan	321	2 (0,6%)	160	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,91) p = 0,9980	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9980	-
ból kończyn	ORAL Scan	321	2 (0,6%)	160	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,91) p = 0,9980	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9980	-
hipestezja	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2717	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4279	-
neuralgia po przebytych pódpaściu	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
senność	ORAL Scan	321	1 (0,3%)	160	0 (0%)	-	-	-
	Kremer 2012	71	2 (2,8%)	69	0 (0%)	nd.^	nd.^	nd.^
ból miednicy	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
krwotok pomenopauzalny	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	0 (0%)	-	-	-
wysypka	ORAL Scan	321	0 (0%)	160	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2717	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4279	0,31 (0,04; 2,31), p = 0,2532, I ² = 0,0%, p = 0,5907
	ORAL Standard	204	1 (0,5%)	108	1 (0,9%)	0,53 (0,03; 8,38) p = 0,6518	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6762	
	Kremer 2012	71	2 (2,8%)	69	1 (1,4%)	nd.^	nd.^	
	Tanaka 2011	27	0 (0%)	28	0 (0%)	-	-	
wrząd skóry	ORAL Scan	321	1 (0,3%)	160	0 (0%)	1,50 (0,06; 36,62) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5911	-
niestrawność	ORAL Standard	204	4 (2,0%)	108	2 (1,9%)	1,06 (0,20; 5,69) p = 0,9469	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9464	-
	Kremer 2012	71	0 (0%)	69	1 (1,4%)	nd.^	nd.^	nd.^
	ORAL Standard	204	2 (1,0%)	108	0 (0%)	2,66 (0,13; 54,88) p = 0,5267	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3285	-
zapalenie gardła	Kremer 2012	71	2 (2,8%)	69	2 (2,5%)	nd.^	nd.^	nd.^
	Tanaka 2011	27	0 (0%)	28	0 (0%)	-	-	-
	ORAL Standard	204	2 (1,0%)	108	0 (0%)	2,66 (0,13; 54,88) p = 0,5267	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3285	-
wzrost masy ciała	ORAL Standard	204	2 (1,0%)	108	0 (0%)	2,66 (0,13; 54,88) p = 0,5267	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3285	-
wzrost aktywności GGTP	ORAL Standard	204	0 (0%)	108	0 (0%)	-	-	-
obniżenie stężenia hemoglobiny	ORAL Standard	204	0 (0%)	108	0 (0%)	-	-	-

AEs	Badanie	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy RR (95% CI)**, p, I ² , p heterogeniczności*
		N	n (%)	N	n (%)			
zapalenie ścięgna	<i>ORAL Stan- dard</i>	204	0 (0%)	108	0 (0%)	-	-	-
dysfonia	<i>ORAL Stan- dard</i>	204	1 (0,5%)	108	0 (0%)	1,60 (0,07; 38,83) p = 0,7743	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5772	-
duszność wysiłkowa	<i>ORAL Stan- dard</i>	204	0 (0%)	108	0 (0%)	-	-	-
szmery oddechowe	<i>ORAL Stan- dard</i>	204	0 (0%)	108	0 (0%)	-	-	-
ból w klatce piersiowej	<i>Kremer 2012</i>	71	0 (0%)	69	0 (0%)	nd. [^]	nd. [^]	nd. [^]
rumień	<i>Tanaka 2011</i>	27	0 (0%)	28	2 (7,1%)	0,21 (0,01; 4,13) p = 0,3023	-0,07 (-0,18; 0,04) p = 0,2167	-
dyskomfort brzucha	<i>Tanaka 2011</i>	27	3 (11,1%)	28	0 (0%)	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** jeśli RR istotnie statystycznie obliczono NNT/NNH [95% CI];

[^] ponieważ w badaniu *Kremer 2012* dla grupy TOFA 5 mg przedstawiono jedynie wyniki dla 24. tygodnia, a dla grupy PBO dane dla 12. tygodnia i nie zaprezentowano osobno informacji dla chorych bez zmiany PBO na TOFA 5 mg w okresie 24. tygodni, dla badania tego nie liczono RR oraz nie brano go pod uwagę w wykonywanych metaanalizach;

^{^^} określono jako *flatulence*;

¹ dane z kolejnych okresów obserwacji z badań przedstawiono w załączniku.

W przypadku większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych, na podstawie danych z pojedynczych prób, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania między grupami z tofacetynybem a placebo. Natomiast w wyniku przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że ryzyko wystąpienia biegunki było istotnie statystycznie, ponad 4 razy większe w grupie tofacetynybu w porównaniu do placebo: RR = 4,44 (95% CI: 1,41; 14,02), NNH = 37 (95% CI: 23, 95), p = 0,0195, zaparcia ponad 10 razy większe: RR = 10,39 (95% CI: 1,46; 74,16), NNH = 31 (95% CI: 20, 76), p = 0,0195, bólu głowy: RR = 2,62 (95% CI: 1,15; 5,94), NNH = 37 (95% CI: 22, 135), p = 0,0212 oraz ponad trzykrotnego zwiększenia aktywności ALT: RR = 3,44 (95% CI: 1,08; 11,00), NNH = 33 (95% CI: 19, 166), p = 0,0373.

W próbie *ORAL Sync* przedstawiono informacje na temat najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w postaci liczby zdarzeń i liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat. Dane te zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Liczba zdarzeń niepożądanych i liczba zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie *ORAL Sync*.

AEs	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX	
	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń / 100 pacjento-lat	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń / 100 pacjento-lat
zakażenie górnych dróg oddechowych	40	12,3	7	12,6
zapalenie śluzówki nosa i gardła	23	7,1	12	21,6
biegunka	21	6,5	6	10,8
nudności	18	5,5	5	9,0

AEs	TOFA 5 mg + MTX		PBO + MTX	
	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń / 100 pacjento-lat	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń / 100 pacjento-lat
bóle głowy	16	4,9	8	14,4
zapalenie oskrzeli	15	4,6	7	12,6
nieżyt żołądka	13	4,0	4	7,2
zapalenie jelita grubego	12	3,7	3	5,4
dyspepsja	12	3,7	2	3,6
nadciśnienie tętnicze	12	3,7	2	3,6
zwiększona aktywność fosfokinazy kreatyninowej	11	3,4	1	1,8
ból górnej części brzucha	10	3,1	4	7,2
zakażenie dróg moczowych	10	3,1	3	5,4
wysypka	10	3,1	3	5,4
bóle pleców	10	3,1	2	3,6
pogorszenie RZS	9	2,8	7	12,6
obrzęki obwodowe	9	2,8	3	5,4
niedokrwistość	9	2,8	3	5,4
wymioty	8	2,5	4	7,2
zwiększona aktywność AST	8	2,5	2	3,6
zwiększona aktywność ALT	7	2,2	4	7,2
zapalenie gardła	6	1,8	5	9,0

W grupie leczonej TOFA 5 mg najczęściej raportowano zakażenia górnych dróg oddechowych (12,3 zdarzeń/100 pacjento-lat), zapalenie śluzówki nosa i gardła (7,1) i biegunkę (6,5), natomiast w grupie PBO zapalenie nosogardzieli (21,6 zdarzeń/100 pacjento-lat), bóle głowy (14,4), zakażenia górnych dróg oddechowych (12,6), pogorszenie RZS (12,6), zapalenie oskrzeli (12,6).

1.5.6. Skuteczność kliniczna – TOFA + MTX vs ADA + MTX

Ocenę skuteczności klinicznej w dwóch analizowanych badaniach przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanych leków (*full analysis set*). Zaznaczyć należy, że w porównaniu tofacetybinu i adalimumabu autorzy próby *ORAL Standard* odstąpili od formalnej oceny statystycznej i nie określili progu *non-inferiority*, co wytłumaczono niewystarczającymi danymi na temat skuteczności tofacetynybu w momencie przeprowadzania badania.

1.5.6.1. Odpowiedź ACR20

Odsetek chorych uzyskujących co najmniej 20% poprawę w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (ACR20) stanowił główny punkt końcowy w badaniu *ORAL Standard*. W badaniu tym zdefiniowano go jako co najmniej 20% redukcję w wyjściowej liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów i co najmniej 20% redukcję w trzech lub więcej pozostałych elementach oceny ACR (ocena bólu przez

pacjenta, poziom niepełnosprawności, stężenie białka C-reaktywnego, ogólna ocena choroby przez badacza, ogólna ocena choroby przez pacjenta). W badaniu *ORAL Strategy* ocena ACR20 stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Szczegółowe dane z obu prób zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 47. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR20; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania *ORAL Strategy* i *ORAL Standard*.

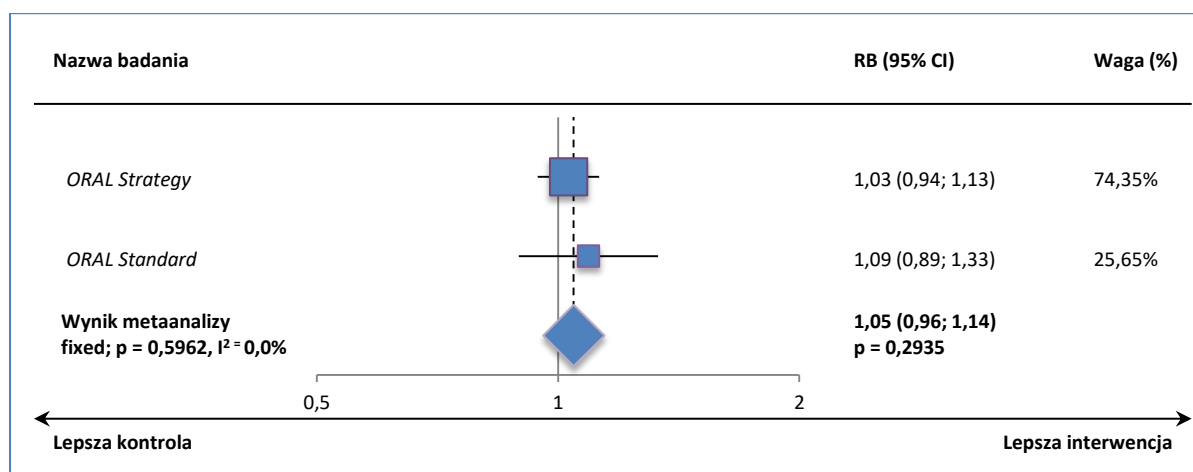
Badanie	TOFA + MTX		ADA + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 6 mies.						
<i>ORAL Strategy</i>	376	275 (73,1%)	386	274 (71,0%)	1,03 (0,94; 1,13) p = 0,5077	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,5075
<i>ORAL Standard</i> (van Vollenhoven 2012)	196	101 (51,5%)	199	94 (47,2%)	1,09 (0,89; 1,33) p = 0,3938	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,3929
Okres obserwacji: 12 mies.						
<i>ORAL Strategy</i>	376	264 (70,2%)	386	261 (67,6%)	1,04 (0,94; 1,14) p = 0,4389	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4386
<i>ORAL Standard</i> (van Vollenhoven 2012)	196	100* (51,0%^)	199	102* (51,3%^)	1,00 (0,82; 1,21) p = 0,9626	0,00 (-0,10; 0,10) p = 0,9626

* obliczono na podstawie dostępnych danych

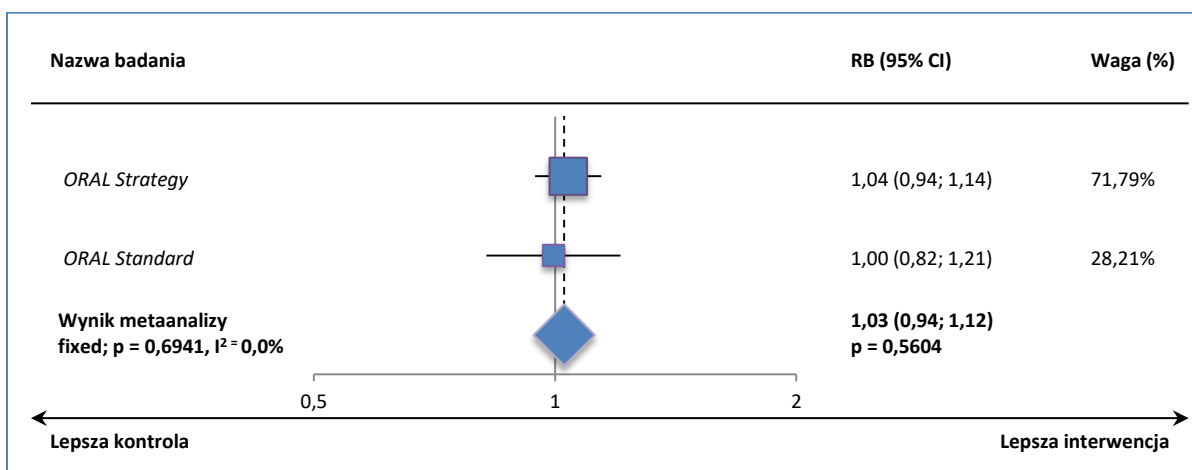
^ wartość odczytana z wykresu

W obu analizowanych próbach odsetek chorych uzyskujących co najmniej 20% poprawę w redukcji objawów choroby w grupach TOFA + MTX był zbliżony do tego odsetka w grupach ADA + MTX w 6., jak i w 12. miesiącu obserwacji. Także wyniki metaanaliz, przeprowadzonych dla 6. i 12. miesiąca obserwacji nie wykazały istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.

Wykres 48. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20 po 6 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania *ORAL Strategy* i *ORAL Standard*.



Wykres 49. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20 po 12 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



1.5.6.2. Odpowiedź ACR50

We wszystkich analizowanych próbach przedstawiono także informacje o odsetku pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% redukcję objawów choroby (ACR50). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR50; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	TOFA + MTX		ADA + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 6 mies.						
ORAL Strategy	376	173 (46,0%)	386	169 (43,8%)	1,05 (0,90; 1,23) $p = 0,5364$	0,02 (-0,05; 0,09) [†] $p = 0,5363$
ORAL Standard (van Vollenhoven 2012)	196	72* (36,7% [^])	199	55* (27,6% [^])	1,33 (0,99; 1,78) $p = 0,0548$	0,09 (0,00; 0,18) $p = 0,0520$
Okres obserwacji: 12 mies.						
ORAL Strategy	376	179 (47,6%)	386	177 (45,9%)	1,04 (0,89; 1,21) $p = 0,6280$	0,02 (-0,05; 0,09) $p = 0,6280$
ORAL Standard (van Vollenhoven 2012)	196	76* (38,8% [^])	199	71* (35,7% [^])	1,09 (0,84; 1,40) $p = 0,5246$	0,03 (-0,06; 0,13) $p = 0,5242$

* obliczono na podstawie dostępnych danych

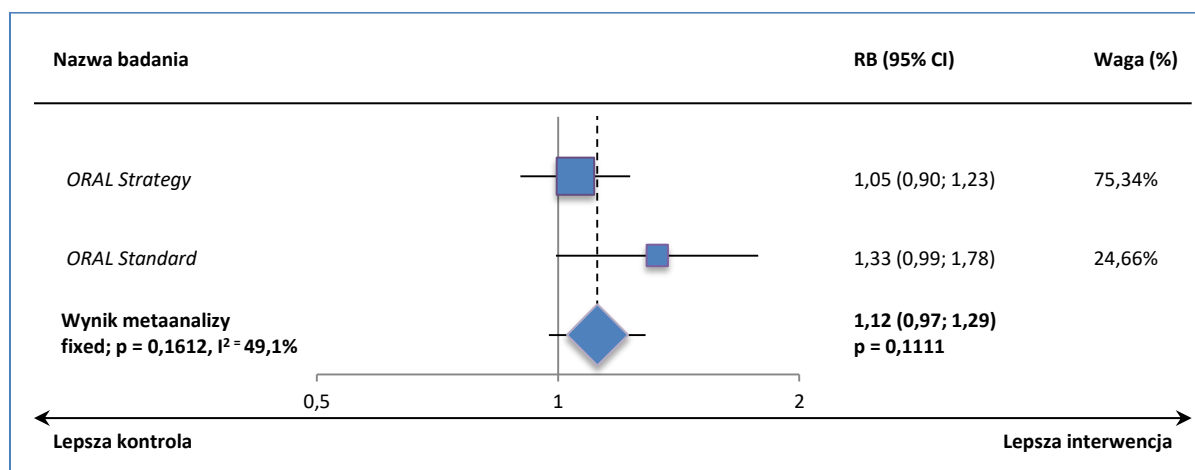
[^] wartość odczytana z wykresu

[†] dla ACR50 w 6 mies. obserwacji testowano kryterium *non-inferiority* i zostało ono spełnione, wynik w publikacji źródłowej: RD = 2% (98,34% CI: -6%; 11%) – dolna granica 98% CI > -13,0%; zbliżony wynik uzyskano w analizie wrażliwości *Per Protocol*: 51% vs 47%, RD = 4% (98,34% CI: -6; 13), kryterium *non-inferiority* spełnione

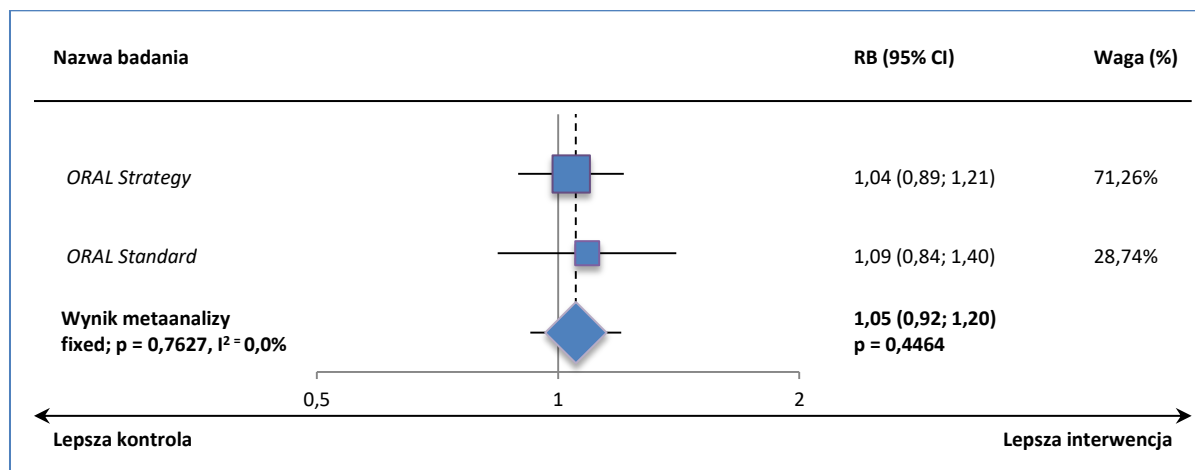
W badaniu ORAL Strategy spełnienie kryteriów poprawy ACR50 po 6 mies. leczenia stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Uzyskany wynik spełnił zakładane kryteria *non-inferiority*, czyli wykazano, że 6-miesięczne leczenie TOFA + MTX pozwala na uzyskanie ACR50 z prawdopodobieństwem co najmniej równoważnym temu prawdopodobieństwu u pacjentów leczonych ADA + MTX; RD = 2% (98,34% CI: -6%; 11%), dolna granica 98% CI > -13,0%.

Analiza własna, oparta na 95%-procentowych przedziałach ufności ($\alpha = 0,05$), nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w prawdopodobieństwie uzyskania ACR50 w 6. i 12. mies. obserwacji, zarówno w analizach cząstkowych – dla poszczególnych badań, jak i w metaanalizach.

Wykres 50. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR50 po 6 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



Wykres 51. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR50 po 12 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



1.5.6.3. Odpowiedź ACR70

W poniższej tabeli zebrano dane na temat liczby i odsetka chorych, którzy w badaniach ORAL Strategy i ORAL Standard uzyskali co najmniej 70% poprawę przebiegu choroby (ACR70).

Tabela 49. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR70; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	TOFA + MTX		ADA + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 6 mies.						
ORAL Strategy	376	94 (25,0%)	386	80 (20,7%)	1,21 (0,93; 1,57) p = 0,1609	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1597
ORAL Standard (van Vollenhoven 2012)	196	40* (20,4%^)	199	18* (9,0%^)	2,26 (1,34; 3,80) p = 0,0022	0,11 (0,04; 0,18) NNT = 9 (6; 23) p = 0,0013†
Okres obserwacji: 12 mies.						
ORAL Strategy	376	109 (29,0%)	386	100 (25,9%)	1,12 (0,89; 1,41) p = 0,3407	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3402
ORAL Standard (van Vollenhoven 2012)	196	50* (25,5%^)	199	38* (19,1%^)	1,34 (0,92; 1,94) p = 0,1279	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1247

* obliczono na podstawie dostępnych danych

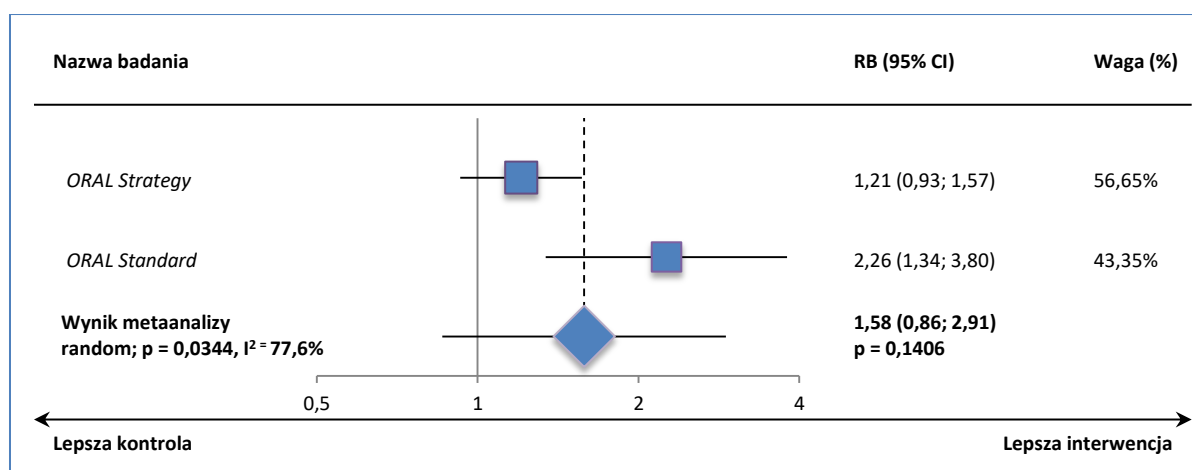
^ wartość odczytana z wykresu

† wartość podana w publikacji: p ≤ 0,01

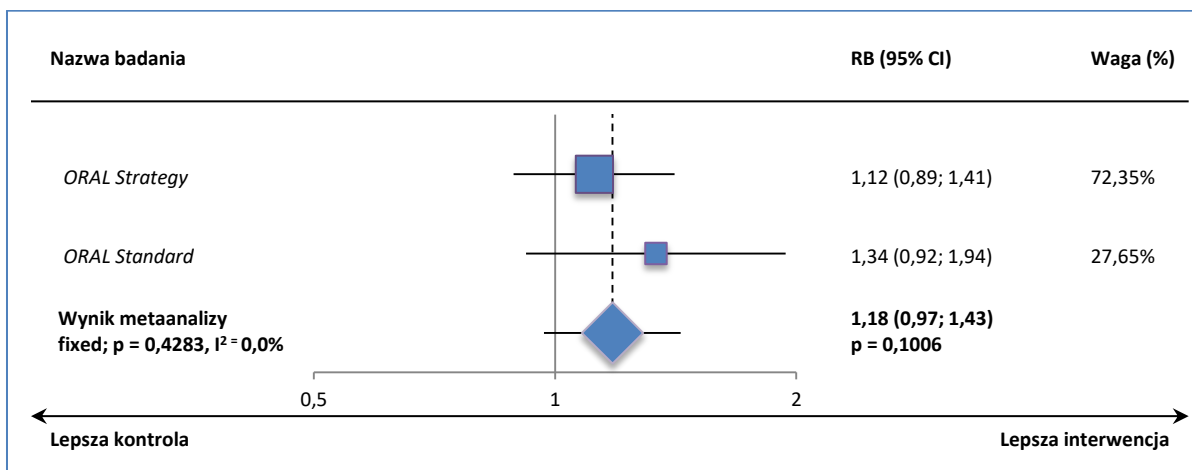
W badaniu *ORAL Strategy* kryteria poprawy ACR70 zostały spełnione u zbliżonych odsetków pacjentów w grupach TOFA + MTX i ADA + MTX w 6. i 12. mies. obserwacji. W badaniu *ORAL Standard* prawdopodobieństwo uzyskania ACR70 było istotnie statystycznie wyższe u leczonych TOFA + MTX w porównaniu z grupą komparatora; 20,4% vs 9,0%, RR = 2,26 (95% CI: 1,34; 3,80), p = 0,0022; NNT = 9 (95% CI: 6; 23). Niemniej, w obserwacji 12-miesięcznej różnica pomiędzy porównywanymi grupami uległa zmniejszeniu i nie osiągnęła istotności statystycznej; 25,5% vs 19,1%.

Metaanaliza wyników badań *ORAL Strategy* i *ORAL Standard* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy TOFA + MTX i ADA + MTX w 6. i 12. mies. obserwacji, przy czym wyniki w 6. mies. wykazywały znaczącą heterogeniczność.

Wykres 52. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR70 po 6 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



Wykres 53. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR70 po 12 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



1.5.6.4. Klinicznie istotna poprawa w ocenie niepełnosprawności (HAQ-DI)

W badaniach włączonych do analizy niepełnosprawność oceniano w kwestionariuszu HAQ. Wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza HAQ (HAQ-DI) jest narzędziem służącym do oceny stopnia upośledzenia fizycznego u chorych z RZS. Wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność pacjenta. Za zmianę istotną klinicznie przyjmowano zmianę wyniku oceny w HAQ-DI o co najmniej 0,22 punktu.

Tabela 50. Liczba i odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę HAQ-DI ($\geq 0,22$ pkt); TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

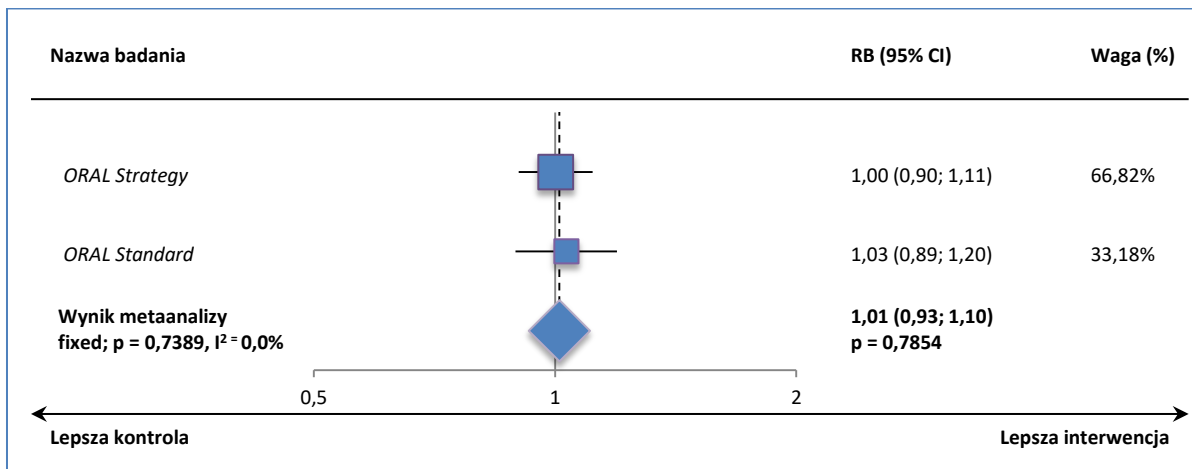
Badanie	Okres obserwacji	TOFA + MTX		ADA + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
ORAL Strategy	6 mies.	376	264 (70,2%)	386	260 (67,4%)	1,04 (0,95; 1,15) $p = 0,3952$	0,03 (-0,04; 0,09) $p = 0,3948$
	12 mies.	376	241 (64,1%)	386	247 (64,0%)	1,00 (0,90; 1,11) $p = 0,9757$	0,00 (-0,07; 0,07) $p = 0,9757$
Oral Standard (Strand 2016)	3 mies.	185	124 (67,0%)	188	122 (64,9%)	1,03 (0,89; 1,20) $p = 0,6638$	0,02 (-0,07; 0,12) $p = 0,6636$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych badaniach istotną klinicznie poprawę stopnia niepełnosprawności w skali HAQ-DI ($\geq 0,22$ pkt) względem wartości wyjściowej obserwowano ze zbliżoną częstością w grupach TOFA + MTX i ADA + MTX, bez względu na przyjęty okres obserwacji (badanie ORAL Standard – po 3. mies. leczenia; badanie ORAL Strategy – po 6. i 12. mies. leczenia).

Metaanalizę wyników badań ORAL Standard i ORAL Strategy wykonano dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji (badanie ORAL Standard – 3 mies.; badanie ORAL Strategy – 12 mies.). Nie stwierdzono różnicy w prawdopodobieństwie uzyskania istotnej klinicznie poprawy w HAQ-DI pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Wykres 54. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($o \geq 0,22$ punktu) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



1.5.6.5. Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności (HAQ-DI)

W badaniach włączonych do analizy niepełnosprawność oceniano w kwestionariuszu HAQ. Wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza HAQ (HAQ-DI) jest narzędziem służącym do oceny stopnia upośledzenia fizycznego u chorych z RZS. Wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność pacjenta. Ocenę prowadzono do 12. miesiąca obserwacji. Dane pozyskane z wszystkich analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Wykres 55. Średnia zmiana oceny niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI [pkt]; TOFA + MTX vs ADA+MTX, badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	Okres obserwacji	TOFA + MTX		ADA + MTX		MD (95% CI)
		N	Średnia zmiana (SE)	N	Średnia zmiana (SE)	
ORAL Strategy	3 mies.	376	-0,53 [^] (bd.)	386	-0,49 [^] (bd.)	-0,04* (bd.)
	6 mies.	376	-0,54 [^] (bd.)	386	0,02 [^] (bd.)	-0,04* (bd.)
	12 mies.	376	-0,64 [^] (bd.)	386	0,07 [^] (bd.)	0,01* (bd.)
ORAL Standard (Strand 2016) [‡]	3 mies.	185	-0,54 (0,54)	188	-0,50 (0,55)	-0,04 (-0,15; 0,07) $p = 0,4795$
	6 mies.	185	-0,65 [^] (bd.) [†]	188	-0,58 [^] (bd.) [†]	-0,07* (bd.)
	12 mies.	185	-0,71 [^] (bd.) [†]	188	-0,64 [^] (bd.) [†]	-0,07* (bd.)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wartości średnich zmian odczytano z wykresów; średnie zmiany szacowano metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean change*)

[†] wartości CI zostały przedstawione na wykresach w publikacji ale ich odczytanie nie było możliwe

[‡] wyniki dla tego punktu końcowego były dostępne w 2 publikacjach: *van Vollenhoven 2012* i *Strand 2016*; w późniejszej publikacji *Strand 2016* zamieszczono informację, że doszło do złamania procedur protokołu badania w jednym z ośrodków badawczych – co stwierdzono już po publikacji manuskryptu *van Vollenhoven 2012*; w związku z tym w analizach opublikowanych w pracy *Strand 2016* nie uwzględniano pacjentów ze wspomnianego ośrodka; do analizy własnej wyekstrahowano dane z publikacji *Strand 2016*

W 3. miesiącu obserwacji w badaniu *ORAL Standard* średnia poprawa w skali HAQ-DI była zbliżona w grupach TOFA + MTX vs ADA + MTX, a różnica nie była istotna statystycznie. Wnioskowanie statystyczne dla pozostałych danych nie jest możliwe z uwagi na brak precyzyjnych danych dotyczących rozrzutu wyników wokół średnich.

Wykonanie metaanalizy wyników badania *ORAL Strategy* i *ORAL Standard* nie było możliwe z uwagi na brakujące dane o rozrzucie w badaniu *ORAL Strategy*.

1.5.6.6. Remisja choroby

Odsetek chorych uzyskujących remisję choroby oceniono wg DAS28(OB) po 6 mies. leczenia w obu badaniach włączonych do analizy. Ponadto w badaniu *ORAL Strategy* oceniono częstość uzyskiwania remisji wg DAS28(OB) po 12 mies., a także w skalach: DAS28(CRP), SDAI, CDAI i ACR-EULAR (definicja Boole'a) – po 6. i 12. miesiącach leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano wszystkie dane dotyczące częstości remisji, wraz z kryteriami punktowymi remisji przyjętymi dla każdej ze skal.

Tabela 51. Liczba i odsetek chorych uzyskujących remisję choroby, TOFA + MTX vs ADA+MTX, badania *ORAL Strategy* i *ORAL Standard*.

Badanie	Okres obserwacji	TOFA + MTX		ADA + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
DAS28(OB) < 2,6 pkt							
<i>ORAL Strategy</i>	6 mies.	376	45 (12,0%)	386	48 (12,4%)	0,96 (0,66; 1,41) p = 0,8439	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8438
<i>ORAL Standard (van Vollenhoven 2012)</i>	6 mies.	177	11 (6,2%)	178	12 (6,7%)	0,92 (0,42; 2,03) p = 0,8402	-0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,8402
<i>ORAL Strategy</i>	12 mies.	376	55 (14,6%)	386	66 (17,1%)	0,86 (0,62; 1,19) p = 0,3517	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,3501
DAS28(CRP) < 2,6 pkt							
<i>ORAL Strategy</i>	6 mies.	376	115 (30,6%)	386	108 (28,0%)	1,09 (0,88; 1,36) p = 0,4295	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4292
<i>ORAL Strategy</i>	12 mies.	376	114 (30,3%)	386	136 (35,2%)	0,86 (0,70; 1,06) p = 0,1498	-0,05 (-0,12; 0,02) p = 0,1479
SDAI ≤ 3,3 pkt							
<i>ORAL Strategy</i>	6 mies.	376	50 (13,3%)	386	50 (13,0%)	1,03 (0,71; 1,48) p = 0,8880	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8880
<i>ORAL Strategy</i>	12 mies.	376	61 (16,2%)	386	62 (16,1%)	1,01 (0,73; 1,40) p = 0,9518	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9518
CDAI ≤ 2,8 pkt							
<i>ORAL Strategy</i>	6 mies.	376	52 (13,8%)	386	51 (13,2%)	1,05 (0,73; 1,50) p = 0,8032	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,8033
<i>ORAL Strategy</i>	12 mies.	376	70 (18,6%)	386	65 (16,8%)	1,11 (0,81; 1,50)	0,02 (-0,04; 0,07)

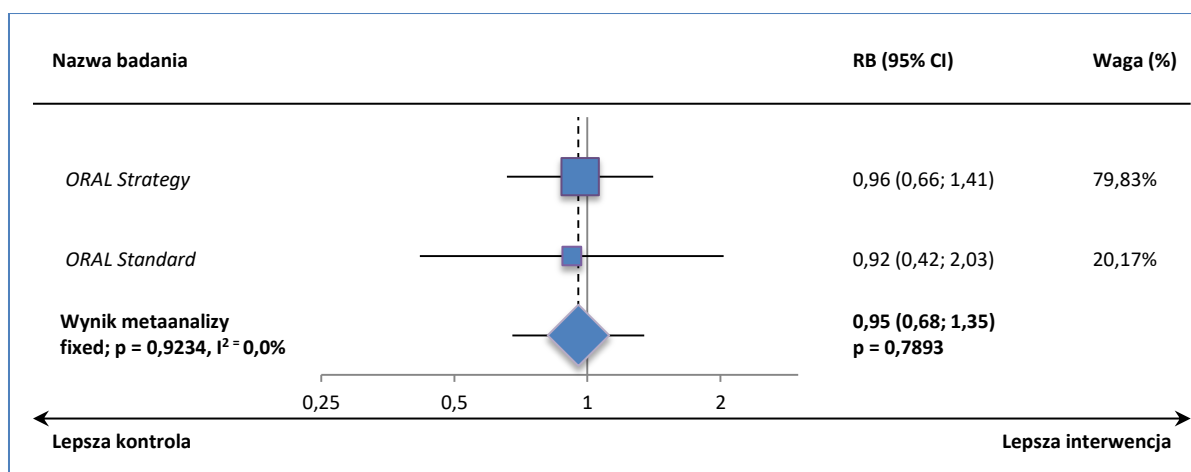
Badanie	Okres obserwacji	TOFA + MTX		ADA + MTX		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
						p = 0,5207	p = 0,5206
ACR–EULAR wg definicji Boole’a							
<i>ORAL Strategy</i>	6 mies.	376	31 (8,2%)	386	34 (8,8%)	0,94 (0,59; 1,49) p = 0,7807	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7806
<i>ORAL Strategy</i>	12 mies.	376	49 (13,0%)	386	47 (12,2%)	1,07 (0,74; 1,56) p = 0,7220	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7220

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

W analizowanych próbach odsetek chorych uzyskujących remisję po 6. lub 12. miesiącach leczenia wg kryteriów DAS28(OB), DAS28(CRP), SDAI, CDAI lub ACR–EULAR w grupach TOFA + MTX i ADA + MTX był porównywalny. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB) [$<2,6$ punktu] po 6 mies. leczenia nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy grupami TOFA + MTX i ADA + MTX.

Wykres 56. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB) [$<2,6$ punktu] po 6 mies. leczenia, TOFA + MTX vs ADA+MTX, badania *ORAL Strategy* i *ORAL Standard*.



1.5.6.7. Niska aktywność choroby

Dane dotyczące częstości uzyskiwania niskiej aktywności choroby (LDA – *low disease activity*) u chorych leczonych TOFA + MTX lub ADA + MTX dostępne były wyłącznie z badania *ORAL Strategy*. Kwalifikacji wyniku leczenia jako LDA dokonywano w oparciu o kryteria SDAI, CDAI, DAS28(OB) i DAS28(CRP). W tabeli poniżej zaprezentowano wszystkie dane dotyczące częstości LDA, wraz z kryteriami punktowymi LDA przyjętymi dla każdej ze skal.

Tabela 52. Liczba i odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby (LDA), TOFA + MTX vs ADA+MTX, badanie ORAL Strategy.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	TOFA + MTX N = 376 n (%)	ADA + MTX N = 386 n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
SDAI ≤ 11 pkt	6 mies.	187 (49,7%)	182 (47,2%)	1,05 (0,91; 1,22) p = 0,4756	0,03 (-0,05; 0,10) p = 0,4754
	12 mies.	187 (49,7%)	204 (52,8%)	0,94 (0,82; 1,08) p = 0,3901	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,3894
CDAI ≤ 10 pkt	6 mies.	183 (48,7%)	179 (46,4%)	1,05 (0,90; 1,22) p = 0,5256	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5254
	12 mies.	188 (50,0%)	202 (52,3%)	0,96 (0,83; 1,10) p = 0,5200	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5196
DAS28(OB) < 3,2 pkt	6 mies.	100 (26,6%)	106 (27,5%)	0,97 (0,77; 1,22) p = 0,7880	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7880
	12 mies.	102 (27,1%)	128 (33,2%)	0,82 (0,66; 1,02) p = 0,0710	-0,06 (-0,13; 0,00) p = 0,0689
DAS28(CRP) < 3,2 pkt	6 mies.	174 (46,3%)	181 (46,9%)	0,99 (0,85; 1,15) p = 0,8650	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,8650
	12 mies.	175 (46,5%)	201 (52,1%)	0,89 (0,77; 1,03) p = 0,1279	-0,06 (-0,13; 0,02) p = 0,1263

W próbie *ORAL Strategy* odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby po 6. lub 12. miesiącach leczenia wg kryteriów SDAI, CDAI, DAS28(OB) i DAS28(CRP) w grupach TOFA + MTX i ADA + MTX był porównywalny. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

1.5.6.8. Średnia zmiana aktywności choroby

Średnią zmianę aktywności choroby w skali DAS28(OB) w okresie do 12 mies. oceniono w obu badaniach włączonych do analizy. Ponadto w badaniu *ORAL Strategy* – średnią zmianę aktywności choroby oceniono w skalach DAS28(CRP) SDAI i CDAI. Do analizy własnej z wykresów odczytano dane dla 3., 6. i 12. miesiąca obserwacji.

Tabela 53. Średnia zmiana aktywności choroby względem wartości wyjściowej [pkt]; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie *ORAL Strategy* i *ORAL Standard*.

Badanie	Skala	Okres obserwacji	TOFA + MTX		ADA + MTX		MD* (95% CI)
			N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
<i>ORAL Strategy</i>	SDAI	3 mies.	376	-24,24 [^] (bd.)	386	-23,27 [^] (bd.)	-0,97 (bd.)
		6 mies.	376	-26,56 [^] (bd.)	386	-25,70 [^] (bd.)	-0,86 (bd.)
		12 mies.	376	-28,49 [^] (bd.)	386	-27,96 [^] (bd.)	-0,54 (bd.)
<i>ORAL Strategy</i>	CDAI	3 mies.	376	-22,94 [^] (bd.)	386	-22,30 [^] (bd.)	-0,65 (bd.)
		6 mies.	376	-25,55 [^] (bd.)	386	-24,90 [^] (bd.)	-0,65 (bd.)

Badanie	Skala	Okres obserwacji	TOFA + MTX		ADA + MTX		MD* (95% CI)
			N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
ORAL Strategy	DAS28(O B)	12 mies.	376	-28,00 [^] (bd.)	386	-27,1 [^] (bd.)	-0,90 (bd.)
		3 mies.	376	-2,10 [^] (bd.)	386	-2,10 [^] (bd.)	0,00 (bd.)
		6 mies.	376	-2,41 [^] (bd.)	386	-2,41 [^] (bd.)	0,00 (bd.)
		12 mies.	376	-2,71 [^] (bd.)	386	-2,61 [^] (bd.)	-0,10 (bd.)
ORAL Standard (van Vollenhoven 2012)	DAS28(O B)	3 mies.	204	-1,90 [^] (0,71) [†]	204	-1,78 [^] (0,86) [†]	-0,12 (-0,27; 0,03) p = 0,1243
		6 mies.	204	-2,18 [^] (bd.) [†]	204	-2,07 [^] (bd.) [†]	-0,11 (bd.)
		12 mies.	204	-2,66 [^] (bd.) [†]	204	-2,52 [^] (bd.) [†]	-0,13 (bd.)
ORAL Strategy	DAS28(C RP)	3 mies.	376	-2,13 [^] (bd.)	386	-2,13 [^] (bd.)	0,00 (bd.)
		6 mies.	376	-2,52 [^] (bd.)	386	-2,32 [^] (bd.)	-0,19 (bd.)
		12 mies.	376	-2,62 [^] (bd.)	386	-2,62 [^] (bd.)	0,00 (bd.)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] wartości średnich zmian odczytano z wykresów; średnie zmiany szacowano metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean change*)

[†] na wykresach w publikacji przedstawiono wartości CI, dla większości ich odczytanie nie było możliwe, natomiast w miejscach gdzie możliwe było odczytanie CI z wykresu, na jego podstawie obliczono SD

W obu analizowanych próbach u chorych leczonych TOFA + MTX lub ADA + MTX obserwowano zmniejszenie średniej aktywności choroby według każdego z zastosowanych kryteriów oceny względem wartości wyjściowych. Wartości średnich zmian w grupach TOFA + MTX i ADA + MTX były liczbowo zbliżone. Przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe z uwagi na brak danych dotyczących rozrzutu wyników wokół przedstawionych wartości średnich.

1.5.6.9. *Klinicznie istotna poprawa jakości życia i innych wskaźników PROs*

W badaniu *ORAL Standard* oceniono odsetki pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia doszło do istotnej klinicznie poprawy jakości życia lub innych wskaźników skuteczności leczenia zorientowanych na pacjenta (PROs, z ang. *patient reported outcomes*) - ogólnej oceny aktywności choroby, dolegliwości bólowych i zmęczenia. W ocenie prawdopodobieństwa poprawy stanu pacjenta stosowano wyjątkowo te skale/wskaźniki, dla których w piśmiennictwie określono wielkość minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID); referencje do badań, w których wyznaczono MCID dla danej skali/wskaźnika podano w publikacji źródłowej (*Strand 2016*). Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36 (wersja 2, *acute form*); ogólną aktywność choroby wg pacjenta - wg PtGA (*Patient Global Assessment of Arthritis*) – skala VAS 100 mm; ból – wg Pain (*Patient Assessment of Arthritis Pain*) - skala VAS, 100 mm; zmęczenie – wg FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Liczba i odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę wskaźników PROs (\geq MCID); TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Standard (Strand 2016).

Punkt końcowy (skala/wskaźnik) [MCID [†]]	TOFA + MTX		ADA + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Poprawa jakości życia w kwestionariuszu SF-36 w poszczególnych skalach i kategoriach						
Funkcjonowanie fizyczne (SF-36 PCS) [2,5 pkt]	184	125 (67,9%)	187	124 (66,3%)	1,02 (0,89; 1,18) p = 0,7391	0,02 (-0,08; 0,11) p = 0,7390
• ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (PF) [2,5 pkt]	184	89 (48,4%)	188	83 (44,1%)	1,10 (0,88; 1,36) p = 0,4147	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4139
• wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP) [5,0 pkt]	185	87 (47,0%)	188	78 (41,5%)	1,13 (0,90; 1,42) p = 0,2825	0,06 (-0,05; 0,16) p = 0,2809
• ból (BP) [5,0 pkt]	184	100 (54,3%)	188	100 (53,2%)	1,02 (0,85; 1,23) p = 0,8230	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8230
• ogólne postrzeganie zdrowia (GH) [5,0 pkt]	185	69 (37,3%)	188	73 (38,8%)	0,96 (0,74; 1,24) p = 0,7606	-0,02 (-0,11; 0,08) p = 0,7605
Funkcjonowanie psychiczne (SF-36 MCS) [5,0 pkt]	184	92 (50,0%)	187	97 (51,9%)	0,96 (0,79; 1,18) p = 0,7185	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,7184
• witalność (VT) [5,0 pkt]	185	96 (51,9%)	188	102 (54,3%)	0,96 (0,79; 1,16) p = 0,6476	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,6474
• funkcjonowanie społeczne (SF) [5,0 pkt]	185	108 (58,4%)	188	105 (55,9%)	1,05 (0,88; 1,25) p = 0,6220	0,03 (-0,08; 0,13) p = 0,6218
• wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE) [5,0 pkt]	185	75 (40,5%)	188	76 (40,4%)	1,00 (0,78; 1,28) p = 0,9819	0,00 (-0,10; 0,10) p = 0,9819
• zdrowie psychiczne (MH) [5,0 pkt]	185	81 (43,8%)	188	87 (46,3%)	0,95 (0,76; 1,18) p = 0,6287	-0,02 (-0,13; 0,08) p = 0,6284
Poprawa w zakresie innych ocenianych PROs						
Zmniejszenie aktywności choroby w ocenie pacjenta (PtGA - VAS 100 mm) [-10 mm]	185	130 (70,3%)	188	121 (64,4%)	1,09 (0,95; 1,26) p = 0,2247	0,06 (-0,04; 0,15) p = 0,2228
Zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych (Pain - VAS 100 mm) [-10 mm]	185	128 (69,2%)	188	121 (64,4%)	1,08 (0,93; 1,24) p = 0,3229	0,05 (-0,05; 0,14) p = 0,3216
Zmniejszenie nasilenia zmęczenia (FACIT-F) [4 pkt]	184	103 (56,0%)	188	100 (53,2%)	1,05 (0,87; 1,27) p = 0,5895	0,03 (-0,07; 0,13) p = 0,5892

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† w nawiasach kwadratowych podano minimalną wielkość różnicy istotnej klinicznie dla danej skali/wskaźnika; wartość ujemna MCID oznacza, że zmniejszenie liczby punktów oznacza poprawę w danej skali, wartość dodatnia MCID oznacza, że zwiększenie liczby punktów oznacza poprawę w danej skali

W badaniu *ORAL Standard* prawdopodobieństwo uzyskania po 3 miesiącach terapii klinicznie istotnej poprawy jakości życia ocenianej w kwestionariuszu SF-36, zmniejszenia ogólnej aktywności choroby wg pacjenta (PtGA), bólu (*Pain*) lub zmęczenia (FACIT-F) było zbliżone w obu grupach pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu TOFA + MTX lub ADA + MTX. Różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne dla żadnego z ocenianych wskaźników.

1.5.6.10. Średnia zmiana jakości życia lub innych wskaźników PROs

W badaniu *ORAL Standard (Strand 2016)* oceniono średnie zmiany jakości życia oraz innych wskaźników skuteczności leczenia zorientowanych na pacjenta (PROs).

Tabela 55. Średnia zmiana wskaźników PROs względem wartości wyjściowych; TOFA + MTX vs ADA+MTX, badanie ORAL Standard (Strand 2016).

Skala [kierunek poprawy‡]	Okres obserwacji	TOFA + MTX		ADA + MTX		MD (95% CI)*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Ocena jakości życia w kwestionariuszu SF-36 w poszczególnych skalach i kategoriach						
Funkcjonowanie fizyczne (SF-36 PCS) [+] [§]	3 mies.	185	7,81 (7,07)	187	6,26 (7,11)	1,55 (0,11; 2,99) p = 0,0351
	6 mies.	185	8,47 [^] (bd.) [†]	187	7,39 [^] (bd.) [†]	1,08* (bd.)
	12 mies.	185	8,90 [^] (bd.) [†]	187	8,11 [^] (bd.) [†]	0,78* (bd.)
• ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (PF) [+] [§]	3 mies.	185	7,02 (8,43)	188	4,99 (8,36)	2,03 (0,33; 3,73) p = 0,0196
• wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP) [+] [‡]	3 mies.	185	7,15 (8,43)	188	5,30 (8,50)	1,85 (0,13; 3,57) p = 0,0349
• ból (BP) [+] [‡]	3 mies.	185	10,07 (8,43)	188	7,96 (8,50)	2,11 (0,39; 3,83) p = 0,0161
• ogólne postrzeganie zdrowia (GH) [+] [‡]	3 mies.	185	6,38 (7,07)	187	4,93 (6,97)	1,45 (0,02; 2,88) p = 0,0465
Funkcjonowanie psychiczne (SF-36 MCS) [+] [‡]	3 mies.	185	6,09 (8,98)	187	3,38 (8,89)	2,71 (0,89; 4,53) p = 0,0034
	6 mies.	185	5,30 [^] (bd.) [†]	187	3,91 [^] (bd.) [†]	1,4* (bd.)
	12 mies.	185	4,44 [^] (bd.) [†]	187	3,66 [^] (bd.) [†]	0,78* (bd.)
• witalność (VT) [+] [‡]	3 mies.	185	7,21 (8,30)	188	5,35 (8,23)	1,86 (0,18; 3,54) p = 0,0297
• funkcjonowanie społeczne (SF) [+] [‡]	3 mies.	185	7,98 (9,25)	188	4,44 (9,19)	3,54 (1,67; 5,41) p = 0,0002
• wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE) [+] [‡]	3 mies.	185	6,90 (10,75)	188	4,04 (10,69)	2,86 (0,68; 5,04) p = 0,0100
• zdrowie psychiczne (MH) [+] [‡]	3 mies.	185	5,73 (8,84)	188	3,83 (8,78)	1,90 (0,11; 3,69) p = 0,0373
Inne oceniane PROs						
Aktywność choroby w ocenie pacjenta (PtGA - VAS 100 mm) [-]	3 mies.	185	-23,79 (22,71)	188	-21,47 (22,76)	-2,32 (-6,94; 2,30) p = 0,3245
	6 mies.	185	-28,36 [^] (bd.) [†]	188	-25,80 [^] (bd.) [†]	-2,55* (bd.)
	12 mies.	185	-30,98 [^] (bd.) [†]	188	-27,14 [^] (bd.) [†]	-3,83* (bd.)
Nasilenie dolegliwości bólowych (Pain - VAS 100 mm) [-]	3 mies.	185	-26,74 (22,17)	188	-22,49 (22,21)	-4,25 (-8,75; 0,25) p = 0,0644
	6 mies.	185	-30,46 [^] (bd.) [†]	188	-27,01 [^] (bd.) [†]	-3,45* (bd.)
	12 mies.	185	-31,49 [^] (bd.) [†]	188	-30,09 [^] (bd.) [†]	-1,39* (bd.)
Nasilenie zmęczenia (FACIT-F) [+]	3 mies.	184	5,85 (8,00)	188	5,04 (7,95)	0,81 (-0,81; 2,43) p = 0,3275
	6 mies.	184	6,84 [^] (bd.) [†]	188	6,43 [^] (bd.) [†]	0,41* (bd.)
	12 mies.	184	7,56 [^] (bd.) [†]	188	6,16 [^] (bd.) [†]	1,4* (bd.)
Jakość snu (MOS-Sleep) [-]	3 mies.	181	-7,31 (14,40)	187	-4,49 (14,36)	-2,82 (-5,76; 0,12) p = 0,0599
	6 mies.	181	-9,93 [^] (bd.) [†]	187	-7,25 [^] (bd.) [†]	-2,68* (bd.)

Skala [kierunek poprawy‡]	Okres obserwacji	TOFA + MTX		ADA + MTX		MD (95% CI)*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
	12 mies.	181	-7,82 [^] (bd.) [†]	187	-6,23 [^] (bd.) [†]	-1,59* (bd.)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wartość odczytana z wykresu;

[†] wartości SE przedstawiono na wykresie ale ich odczytanie nie było możliwe;

[‡] [+] – zwiększenie liczby punktów oznacza poprawę; [-] – zmniejszenie liczby punktów oznacza poprawę

§ MCID = 2,5 pkt (*Strand 2016*)

£ MCID = 5 pkt (*Strand 2016*)

Dane umożliwiające wnioskowanie statystyczne dostępne były wyłącznie dla 3. miesiąca obserwacji. Po 3 miesiącach leczenia średnia poprawa jakości życia w kwestionariuszu SF-36 była istotnie statystycznie wyższa w grupie TOFA + MTX w porównaniu do grupy ADA + MTX w skali funkcjonowania fizycznego (SF-36 PCS) i psychicznego (SF-36 MCS). Niemniej średnie różnice zmian pomiędzy porównywanymi grupami nie osiągnęły wartości uznawanej za klinicznie istotną (MCID), odpowiednio MD = 1,55 (95% CI: 0,11; 2,99), p = 0,0351 [MD < 2,5] oraz MD = 2,71 (95% CI: 0,89; 4,53), p = 0,0034 [MD < 5]. Podobnie istotna statystycznie poprawa wystąpiła w odniesieniu do każdej z kategorii (podskal) kwestionariusza SF-36, ale średnia różnica zmian w żadnym przypadku nie osiągnęła wartości MCID.

W odniesieniu do pozostałych ocenionych PROs, tj. ogólnej oceny aktywności choroby wg pacjenta, nasilenia dolegliwości bólowych, zmęczenia i jakości snu, po 3 miesiącach terapii średnie zmiany względem wartości wyjściowych w grupie TOFA + MTX i ADA + MTX były zbliżone. Żadna z analizowanych różnic nie była istotna statystycznie.

1.5.7. Skuteczność kliniczna – TOFA mono vs ADA + MTX

Wyniki oceny skuteczności leczenia tofacetynybem w monoterapii oraz adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem w badaniu *ORAL Strategy* przedstawiono w tabelach poniżej, odrębnie dla wyników dychotomicznych (Tabela 56) i ciągłych (Tabela 57). Ocenę przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę testowanego leku (wyniki w tabelach). Dodatkowo w analizie wrażliwości przeprowadzono ocenę głównego punktu końcowego badania, tj. proporcji pacjentów spełniających kryteria poprawy ACR50 w 6. mies. obserwacji, w populacji *Per Protocol* (wynik w przypisie pod tabelą).

Tabela 56. Ocena skuteczności – wyniki dychotomiczne; TOFA mono vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy.

Punk końcowy	Okres obserwacji	TOFA mono N = 384 n (%)	ADA + MTX N = 386 n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odsetek chorych spełniających kryteria poprawy w przebiegu RZS wg ACR					
ACR20	6 mies.	249 (64,8%)	274 (71,0%)	0,91 (0,83; 1,01) p = 0,0687	-0,06 (-0,13; 0,00) p = 0,0674
	12 mies.	237 (61,7%)	261 (67,6%)	0,91 (0,82; 1,01) p = 0,0877	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,0863
ACR50	6 mies.	147 (38,3%)	169 (43,8%)	0,87 (0,74; 1,04) p = 0,1217	-0,06 (-0,12; 0,01) [†] p = 0,1202
	12 mies.	151 (39,3%)	177 (45,9%)	0,86 (0,73; 1,01) p = 0,0677	-0,07 (-0,14; 0,00) p = 0,0662
ACR70	6 mies.	70 (18,2%)	80 (20,7%)	0,88 (0,66; 1,17) p = 0,3824	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,3816
	12 mies.	81 (21,1%)	100 (25,9%)	0,81 (0,63; 1,05) p = 0,1166	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1147
Odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby (LDA)					
SDAI ≤ 11 pkt	6 mies.	167 (43,5%)	182 (47,2%)	0,92 (0,79; 1,08) p = 0,3081	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,3073
	12 mies.	169 (44,0%)	204 (52,8%)	0,83 (0,72; 0,96) p = 0,0147	-0,09 (-0,16; -0,02) NNH = 12 (7; 56) p = 0,0138
CDAI ≤ 10 pkt	6 mies.	163 (42,4%)	179 (46,4%)	0,92 (0,78; 1,07) p = 0,2736	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2727
	12 mies.	173 (45,1%)	202 (52,3%)	0,86 (0,74; 1,00) p = 0,0441	-0,07 (-0,14; 0,00) NNH = 14 (7; 422) p = 0,0428
DAS28(OB) < 3,2 pkt	6 mies.	79 (20,6%)	106 (27,5%)	0,75 (0,58; 0,97) p = 0,0263	-0,07 (-0,13; -0,01) NNH = 15 (8; 115) p = 0,0248
	12 mies.	87 (22,7%)	128 (33,2%)	0,68 (0,54; 0,86) p = 0,0013	-0,11 (-0,17; -0,04) NNH = 10 (6; 24) p = 0,0011
DAS28(CRP) < 3,2 pkt	6 mies.	159 (41,4%)	181 (46,9%)	0,88 (0,75; 1,04) p = 0,1263	-0,05 (-0,12; 0,02) p = 0,1248
	12 mies.	157 (40,9%)	201 (52,1%)	0,79 (0,67; 0,92) p = 0,0020	-0,11 (-0,18; -0,04) NNH = 9 (6; 24) p = 0,0017
Odsetek chorych uzyskujących remisję choroby					
SDAI ≤ 3,3 pkt	6 mies.	38 (9,9%)	50 (13,0%)	0,76 (0,51; 1,14) p = 0,1843	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1818
	12 mies.	53 (13,8%)	62 (16,1%)	0,86 (0,61; 1,21) p = 0,3797	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3787
CDAI ≤ 2,8 pkt	6 mies.	39 (10,2%)	51 (13,2%)	0,77 (0,52; 1,14) p = 0,1887	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1863
	12 mies.	54 (14,1%)	65 (16,8%)	0,84 (0,60; 1,16) p = 0,2875	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2860
DAS28(OB) < 2,6 pkt	6 mies.	40 (10,4%)	48 (12,4%)	0,84 (0,56; 1,24) p = 0,3796	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3784
	12 mies.	43 (11,2%)	66 (17,1%)	0,65 (0,46; 0,94) p = 0,0202	-0,06 (-0,11; -0,01) NNH = 17 (10; 101) p = 0,0184
DAS28(CRP) < 2,6 pkt	6 mies.	81 (21,1%)	108 (28,0%)	0,75 (0,59; 0,97) p = 0,0274	-0,07 (-0,13; -0,01) NNH = 15 (8; 121) p = 0,0259
	12 mies.	92 (24,0%)	136 (35,2%)	0,68 (0,54; 0,85)	-0,11 (-0,18; -0,05)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	TOFA mono N = 384 n (%)	ADA + MTX N = 386 n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
				p = 0,0007	NNH = 9 (6; 21) p = 0,0006
ACR-EULAR wg definicji Boole'a	6 mies.	27 (7,0%)	34 (8,8%)	0,80 (0,49; 1,30) p = 0,3626	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3609
	12 mies.	37 (9,6%)	47 (12,2%)	0,79 (0,53; 1,19) p = 0,2597	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2576
Odsetek chorych uzyskujących poprawę w skali HAQ-DI					
HAQ-DI (poprawa o $\geq 0,22$ pkt)	6 mies.	254 (66,1%)	260 (67,4%)	0,98 (0,89; 1,08) p = 0,7212	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,7212
	12 mies.	241 (62,8%)	247 (64,0%)	0,98 (0,88; 1,09) p = 0,7234	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7233

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† dla ACR50 w 6 mies. obserwacji testowano kryterium *non-inferiority* i nie zostało ono spełnione, wynik w publikacji źródłowej: RD = -5,5% (98,34% CI: -14,0%; 3,0%) – dolna granica 98% CI < -13,0%; zbliżony wynik uzyskano w analizie wrażliwości *Per Protocol*: 41% vs 47%, RD = -6% (98,34% CI: -15%; 3%), kryterium *non-inferiority* nie spełnione;

W odniesieniu do głównego punktu końcowego badania *ORAL Strategy*, tj. prawdopodobieństwa uzyskania ACR50 po 6. miesiącach leczenia, leczenie tofacytynibem w monoterapii nie wykazywało co najmniej równoważnej skuteczności leczenia skojarzonego ADA + MTX; RD = -5,5% (98% CI: -14,0%; 3,0%). Dolna granica 98-procentowego przedziału ufności wokół RD wskazywała, że różnica pomiędzy interwencjami na niekorzyść TOFA mono może przekroczyć zakładane 13,0%, tym samym nie zostało spełnione kryterium *non-inferiority*. Dla pozostałych dychotomicznych punktów końcowych analiza własna, oparta na 95%-procentowych przedziałach ufności ($\alpha = 0,05$), nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w prawdopodobieństwie uzyskania ACR20 i ACR70 w 6. i 12. miesiącu obserwacji oraz ACR50 – w 12. miesiącu obserwacji.

Porównanie proporcji chorych uzyskujących niską aktywność choroby (LDA) wskazuje na niższą skuteczność tofacytynibu w monoterapii; prawdopodobieństwo uzyskania LDA jest istotnie statystycznie niższe w grupie TOFA mono niż w grupie ADA + MTX dla SDAI w 12. mies. [RB = 0,83 (95% CI: 0,72; 0,96), p = 0,0147; NNH = 12 (95% CI: 7; 56)], CDAI w 12. mies. [RB = 0,86 (95% CI: 0,74; 1,00), p = 0,0441; NNH = 14 (95% CI: 7; 422)], DAS28(OB) w 6. [RB = 0,75 (95% CI: 0,58; 0,97), p = 0,0263; NNH = 15 (95% CI: 8; 115)] i 12. mies. [RB = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,86), p = 0,0013; NNH = 10 (95% CI: 6; 24)] oraz DAS28(CRP) w 12. mies. [RB = 0,79 (95% CI: 0,67; 0,92), p = 0,0020; NNH = 9 (95% CI: 6; 24)]. Pozostałe wyniki, tj. uzyskanie LDA wg SDAI, CDAI i DAS28(CRP) w 6. mies. nie osiągnęły istotności statystycznej ale są zbliżone co do wartości i kierunku do różnic obserwowanych w 12. miesiącu.

Podobnie analiza proporcji chorych uzyskujących remisję wskazuje na wyższą skuteczność leczenia skojarzonego adalimumabu z metotreksatem; prawdopodobieństwo uzyskania remisji jest istotnie statystycznie niższe w grupie TOFA mono niż w grupie ADA + MTX dla DAS28(OB) w 12. mies. [RB = 0,65 (95% CI: 0,46; 0,94), p = 0,0202; NNH = 17 (95% CI: 10; 101)], DAS28(CRP) w 6. [RB = 0,75

(95% CI: 0,59; 0,97), $p = 0,0274$; NNH = 15 (95% CI: 8; 121)] i 12. mies. [RB = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85), $p = 0,0007$; NNH = 9 (95% CI: 6; 21)]. Pozostałe wyniki, tj. remisja wg SDAI, CDAI i ACR-EULAR w 6. i 12. mies. oraz wg DAS28(OB) w 6. mies. nie osiągnęły istotności statystycznej ale są zbliżone co do wartości i kierunku do różnic istotnych.

Z kolei prawdopodobieństwo uzyskania poprawy w skali HAQ-DI w 6. i 12. miesiącu obserwacji było zbliżone w porównywanych grupach pacjentów.

Tabela 57. Ocena skuteczności – wyniki ciągłe; TOFA mono vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy.

Punk końcowy	Okres obserwacji	TOFA mono	ADA + MTX	MD* (95% CI)
		N = 384	N = 386	
		średnia zmiana [^] (SD)	średnia zmiana [^] (SD)	
Zmiana średniej aktywności choroby względem stanu wyjściowego				
SDAI	6 mies.	-23,66 (bd.)	-25,70 (bd.)	2,04 (bd.)
	12 mies.	-24,95 (bd.)	-27,96 (bd.)	3,01 (bd.)
CDAI	6 mies.	-22,97 (bd.)	-24,90 (bd.)	1,94 (bd.)
	12 mies.	-24,65 (bd.)	-27,10 (bd.)	2,45 (bd.)
DAS28(OB)	6 mies.	-2,11 (bd.)	-2,41 (bd.)	0,30 (bd.)
	12 mies.	-2,30 (bd.)	-2,61 (bd.)	0,31 (bd.)
DAS28(CRP)	6 mies.	-2,12 (bd.)	-2,32 (bd.)	0,20 (bd.)
	12 mies.	-2,22 (bd.)	-2,62 (bd.)	0,40 (bd.)
Zmiana stopnia niepełnosprawności względem stanu wyjściowego				
HAQ-DI	6 mies.	-0,52 (bd.)	-0,54 (bd.)	0,02 (bd.)
	12 mies.	-0,57 (bd.)	-0,64 (bd.)	0,07 (bd.)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wartości średnich zmian odczytano z wykresów; średnie zmiany szacowano metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean change*)

Wielkości średnich zmian (LSM) w 6. i 12. miesiącu obserwacji względem wartości wyjściowych w skalach SDAI, CDAI, DAS28(OB) i DAS28(CRP) były liczbowo niższe w grupie leczonej tofacetynybem w monoterapii w porównaniu do chorych przyjmujących adalimumab w skojarzeniu z metotreksatem. Przeprowadzenie analizy statystycznej nie była możliwa z uwagi na brak wartości rozrzutu wokół średnich zmian. Natomiast średnia zmiana HAQ-DI była zbliżona w porównywanych grupach.

1.5.8. Bezpieczeństwo – TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX

Dane o bezpieczeństwie z badania *ORAL Strategy* dostępne były z całego okresu obserwacji, czyli 12 miesięcy. Natomiast z badania *ORAL Standard* wykorzystano dane z okresu pierwszych 3 miesięcy.

Wynikało to ze sposobu prezentacji danych – w publikacji podano dane o poszczególnych AEs, które wystąpiły w okresie 0-3 miesięcy, 3-6 miesięcy i 6-12 miesięcy. Gdy było to możliwe (wyniki dla tych samych punktów końcowych) wykonywano metaanalizę. Wyniki istotne statystycznie prezentowano pogrubioną czcionką.

1.5.8.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *ORAL Strategy* przedstawiono informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów, którzy doświadczyli jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień), a także liczbę wszystkich zdarzeń w porównywanych grupach: 598 (TOFA), 652 (TOFA + MTX) i 620 (ADA + MTX) zdarzeń.

Tabela 58. Liczba i odsetek chorych z AEs ogółem; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie *ORAL Strategy*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
<i>ORAL Strategy</i> (TOFA vs ADA + MTX)	384	226 (58,9%)	386	253 (65,5%)	0,90 (0,80; 1,00) p = 0,0563	-0,07 (-0,14; 0,00) p = 0,0550
<i>ORAL Strategy</i> (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	231 (61,4%)	386	253 (65,5%)	0,94 (0,84; 1,04) p = 0,2398	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2386

W 12-miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi bez względu na stopień był na podobnym poziomie we wszystkich ocenianych grupach: od 58,9% w przypadku monoterapii TOFA, do 65,5% w grupie ADA + MTX. Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, bez względu na stopień wyniosło odpowiednio 0,90 (95% CI: 0,80; 1,00), p = 0,0653 dla porównania TOFA vs ADA + MTX oraz 0,94 (95% CI: 0,84; 1,04), p = 0,2386 w przypadku porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX.

1.5.8.2. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs)

W obydwu badaniach podano informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs).

Tabela 59. Liczba i odsetek chorych z TEAEs; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Standard.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
<i>ORAL Standard</i> (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	106 (52,0%)	204	105 (51,5%)	1,01 (0,84; 1,22) p = 0,9211	0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9211

W 3-miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów z TEAEs był na podobnym poziomie w ocenianych grupach (ok 52%). Ryzyko względne wystąpienia TEAEs wyniosło 1,01 (95% CI: 0,84; 1,22), p = 0,9211.

1.5.8.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

Liczby i odsetki pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), ocenianych jedynie w badaniu *ORAL Strategy*, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
<i>ORAL Strategy</i> (TOFA vs ADA + MTX)	384	101 (26,3%)	386	133 (34,5%)	0,76 (0,61; 0,95) p = 0,0146	-0,08 (-0,15; -0,02) NNH = 13 (7; 60) p = 0,0135
<i>ORAL Strategy</i> (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	111 (29,5%)	386	133 (34,5%)	0,86 (0,70; 1,06) p = 0,1455	-0,05 (-0,12; 0,02) p = 0,1436

W 12-miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem wyniósł 26,5% w przypadku terapii z udziałem TOFA bez MTX, 29,5% dla terapii skojarzonej TOFA + MTX, i był wyższy dla leczenia ADA + MTX (34,5%). Ryzyko względne wystąpienia tego punktu końcowego wyniosło 0,76 (95% CI: 0,61; 0,95), p = 0,0146, NNH = 13 (95% CI: 7; 60) dla porównania TOFA vs ADA + MTX i było znamienne statystycznie wyższe w przypadku zastosowania adalimumabu. Natomiast gdy porównano TOFA i ADA, oba leki w skojarzeniu z metotreksatem, różnica w częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem okazała się nieistotna statystycznie: RR = 0,86 (95% CI: 0,70; 1,06), p = 0,1455, choć liczbowo większą częstość tych zdarzeń odnotowano w grupie adalimumabu.

1.5.8.4. Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane

Informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów, które doświadczyły ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) w trakcie leczenia przedstawiono zarówno w badaniu *ORAL Standard*, jak i *ORAL Strategy*. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

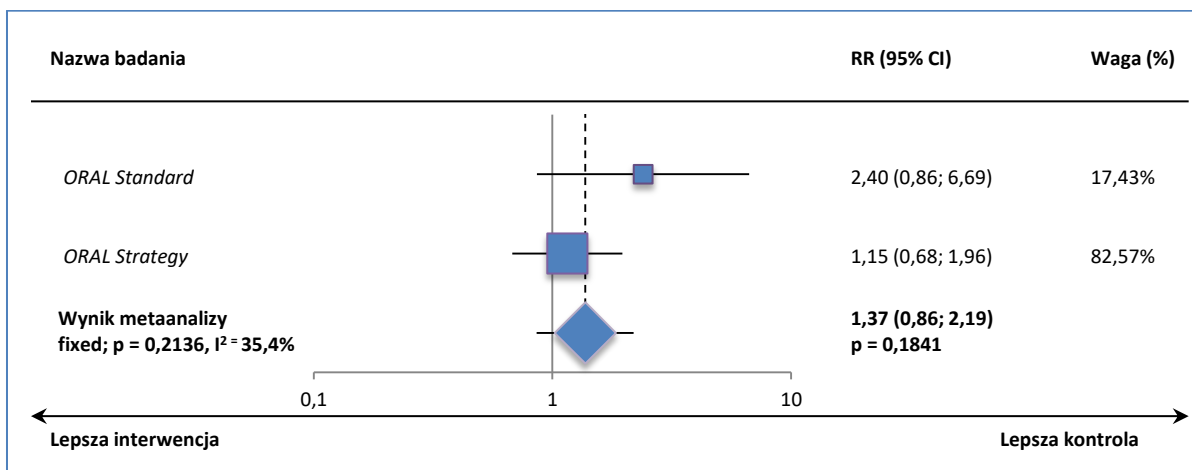
Tabela 61. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania *ORAL Strategy* i *ORAL Standard*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
<i>ORAL Standard</i> (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	12 (5,9%)	204	5 (2,5%)	2,40 (0,86; 6,69) p = 0,0941	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0817
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
<i>ORAL Strategy</i> (TOFA vs ADA + MTX)	384	35 (9,1%)	386	24 (6,2%)	1,47 (0,89; 2,42) p = 0,1337	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1304
<i>ORAL Strategy</i> (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	27 (7,2%)	386	24 (6,2%)	1,15 (0,68; 1,96) p = 0,5951	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5950

Odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w 3-miesięcznym okresie obserwacji w badaniu *ORAL Standard* był na podobnym poziomie we wszystkich ocenianych grupach obu badań: od 2,5% w przypadku ADA + MTX *ORAL Standard*, do 9,1% w grupie TOFA w monoterapii w *ORAL Strategy*. Ryzyko względne wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosło 2,40 (95% CI: 0,86; 6,69), p = 0,0941 dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX w *ORAL Standard*. Natomiast w 12-miesięcznym okresie obserwacji w badaniu *ORAL Strategy*, ryzyko względne wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosło odpowiednio 1,47 (95% CI: 0,89; 2,42), p = 0,1337 dla porównania TOFA vs ADA + MTX oraz 1,15 (95% CI: 0,68; 1,96), p = 0,5951 w przypadku porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX.

Pomimo różnych okresów obserwacji, przeprowadzono metaanalizę częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX.

Wykres 57. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 1,37 (95% CI: 0,86; 2,19), p = 0,1841. Obliczenia wykonano metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,2136).

1.5.8.5. Zakończenie leczenia z powodu AEs

W obydwu badaniach przedstawiono dane o częstości przedwczesnego przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

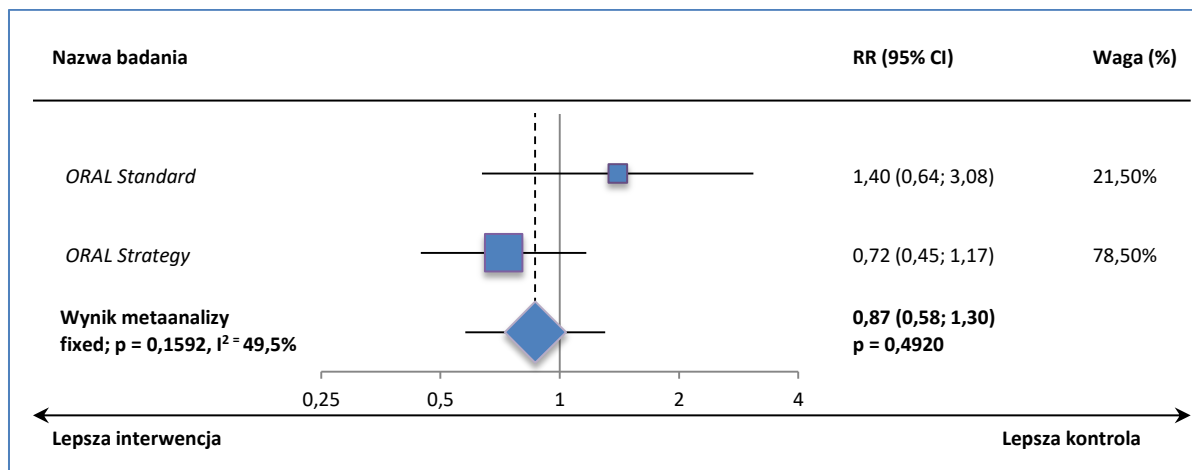
Tabela 62. Liczba i odsetek chorych przerywających leczenie przedwcześnie z powodu AEs; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	14 (6,9%)	204	10 (4,9%)	1,40 (0,64; 3,08) p = 0,4026	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,3996
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	23 (6%)	386	37 (10%)	0,62 (0,38; 1,03) p = 0,0658	-0,04 (-0,07; 0,00) p = 0,0620
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	26 (7%)	386	37 (10%)	0,72 (0,45; 1,17) p = 0,1833	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1794

Częstość przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu AEs nie przekroczyła 10% w żadnej z grup obu badań. Dla każdego z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Pomimo różnych okresów obserwacji, przeprowadzono metaanalizę częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX.

Wykres 58. Metaanaliza prawdopodobieństwa zakończenia leczenia z powodu AEs; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 0,87 (95% CI: 0,58; 1,30), p = 0,4920. Obliczenia wykonano metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,1592).

1.5.8.6. Poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane

Dane na temat częstości poważnych zdarzeń niepożądanych przedstawili tylko autorzy badania ORAL Strategy – wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 63. Liczba i odsetek chorych z poważnymi AEs; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	24 (6%)	386	23 (6%)	1,05 (0,60; 1,83) p = 0,8659	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8659
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	17 (5%)	386	23 (6%)	0,76 (0,41; 1,40) p = 0,3756	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,3727

Poważne AEs wystąpiły u kilku procent chorych w każdej z grup (5-6%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla żadnego z porównań.

1.5.8.7. Zgony

Informacje o zgonach zamieszczono w obu badaniach. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Liczba i odsetek zgonów; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
<i>ORAL Standard</i> (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	1	204	1	1,00 (0,06; 15,88) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
<i>ORAL Strategy</i> (TOFA vs ADA + MTX)	384	2 (1%)	386	0 (0%)	5,03 (0,24; 104,35) p = 0,2968	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2452
<i>ORAL Strategy</i> (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	0 (0%)	386	0 (0%)	NS	NS

W badaniu *ORAL Standard* odnotowano 2 zgony, po jednym w każdej z grup. Pacjent z grupy TOFA + MTX zmarł 14 dni po ukończeniu leczenia w wyniku zespołu septycznego (uznany za możliwie związany z leczeniem, ang. *possibly related*), a chory z grupy ADA + MTX zmarł w wyniku zatrzymania krążenia (nie uznany za związany z leczeniem). Należy zaznaczyć, że w publikacji podano, że zgon wystąpił w grupie TOFA 5 mg, natomiast w suplemencie podano, że zgon ten wystąpił u chorego otrzymującego TOFA 10 mg (czyli dawki nie zalecanej w ChPL).

W badaniu *ORAL Strategy* odnotowano 2 zgony – obydwa w grupie tofacytynibu w monoterapii, jeden w wyniku urosepsy, drugi – z powodu szoku septycznego i zatrzymania krążenia u pacjenta z potwierdzonym zakażeniem H1N1.

Dla żadnego z porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

1.5.8.8. Ciężkie zakażenia

Informacje o częstości występowania ciężkich zakażeń odnaleziono w obu badaniach i zamieszczono w tabeli poniżej.

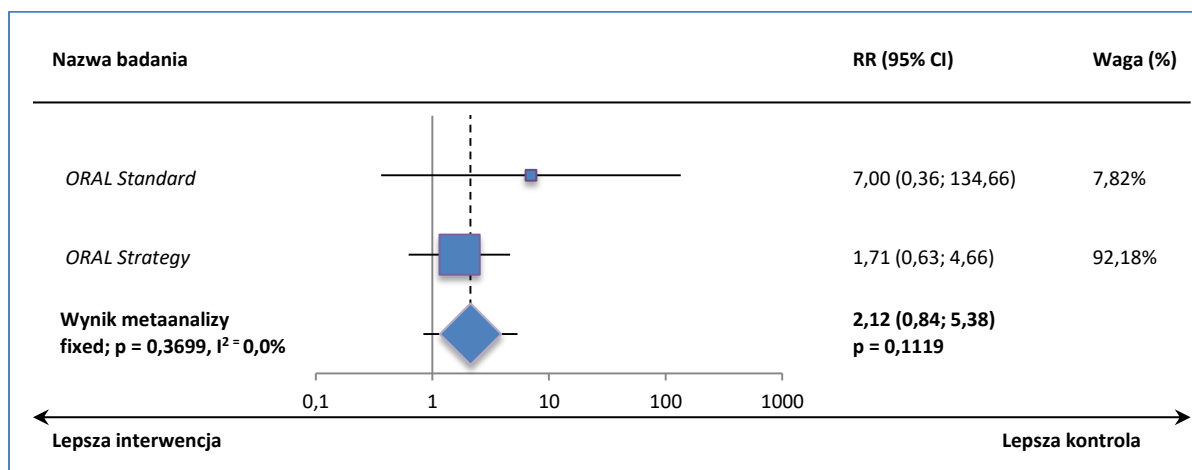
Tabela 65. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi zakażeniami; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	3 (1,5%)	204	0 (0%)	7,00 (0,36; 134,66) p = 0,1971	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1288
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	6 (2%)	386	6 (2%)	1,01 (0,33; 3,09) p = 0,9928	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9928
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	10 (3%)	386	6 (2%)	1,71 (0,63; 4,66) p = 0,2935	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2887

W badaniu *ORAL Standard* stwierdzono 3 przypadki ciężkich zakażeń, wszystkie w grupie TOFA + MTX. W badaniu *ORAL Strategy* poważne zakażenia wystąpiły u nie więcej niż 10 chorych ($\leq 3\%$) w poszczególnych grupach. Wykonane porównania nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości takich AEs pomiędzy grupami.

Pomimo różnych okresów obserwacji, przeprowadzono metaanalizę częstości występowania ciężkich zakażeń występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX.

Wykres 59. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zakażeń; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich zakażeń u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 2,12 (95% CI: 0,84; 5,38), p = 0,1119. Obliczenia wykonano metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,3699).

1.5.8.9. Zakażenia górnych dróg oddechowych

Zakażenia górnych dróg oddechowych raportowano w obydwu badaniach, dane te zawiera poniższa tabela.

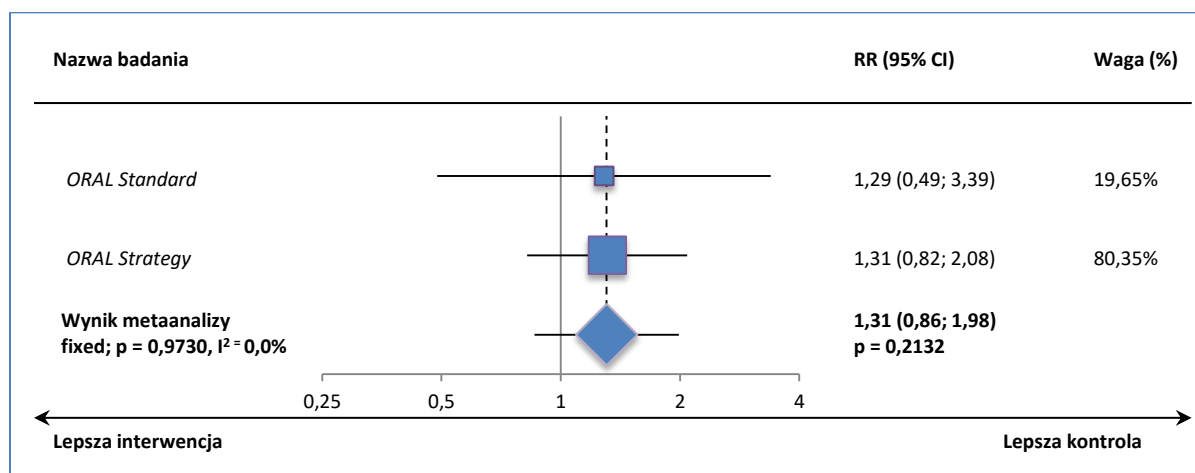
Tabela 66. Liczba i odsetek chorych z zakażeniami górnych dróg oddechowych, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
<i>ORAL Standard</i> (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	9 (4,4%)	204	7 (3,4%)	1,29 (0,49; 3,39) p = 0,6110	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6099
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
<i>ORAL Strategy</i> (TOFA vs ADA + MTX)	384	25 (7%)	386	29 (8%)	0,87 (0,52; 1,45) p = 0,5864	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5858
<i>ORAL Strategy</i> (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	37 (10%)	386	29 (8%)	1,31 (0,82; 2,08) p = 0,2552	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2538

Częstość zakażeń górnych dróg oddechowych nie przekroczyła 10% w żadnej z grup obu badań. Dla każdego z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Pomimo różnych okresów obserwacji, przeprowadzono metaanalizę częstości zakażeń górnych dróg oddechowych występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX.

Wykres 60. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 1,31 (95% CI:

0,86; 1,98), $p = 0,2132$. Obliczenia wykonano metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych ($p = 0,9730$).

1.5.8.10. Podwyższenie aktywności ALT

Informacje o częstości występowania podwyższonej aktywności ALT odnaleziono w obydwu badaniach i zebrano w tabeli poniżej.

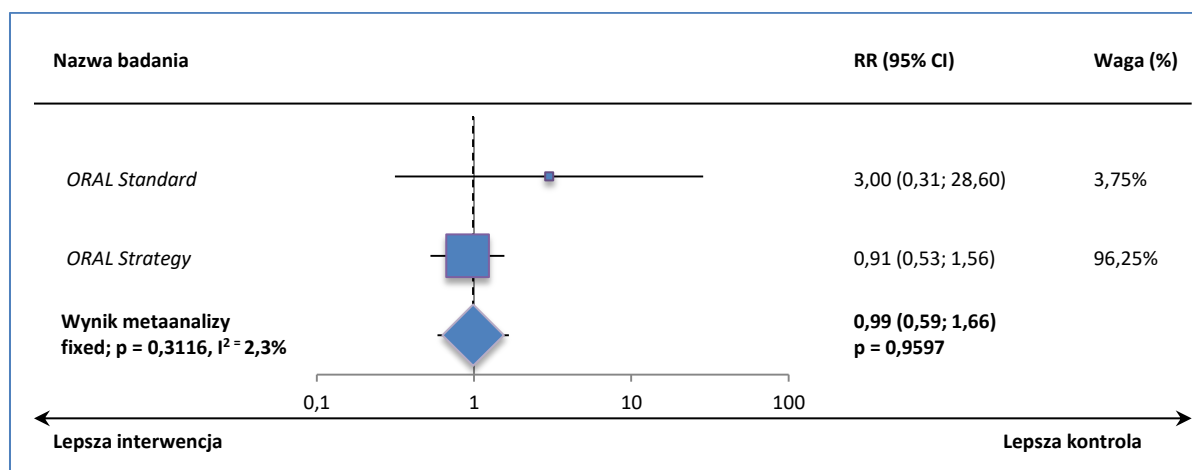
Tabela 67. Liczba i odsetek chorych z podwyższeniem aktywności ALT, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	3 (1,5%)	204	1 (0,5%)	3,00 (0,31; 28,60) $p = 0,3396$	0,01 (-0,01; 0,03) $p = 0,3143$
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	8 (2%)	386	26 (7%)	0,31 (0,14; 0,67) $p = 0,0032$	-0,05 (-0,08; -0,02) NNH = 22 (14; 57) $p = 0,0015$
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	23 (6%)	386	26 (7%)	0,91 (0,53; 1,56) $p = 0,7279$	-0,01 (-0,04; 0,03) $p = 0,7276$

Podwyższenie aktywności ALT raportowano u kilku procent (nie więcej niż 7%) chorych w każdej z grup, przy czym częstość była liczbowo większa u pacjentów z terapią skojarzoną z MTX.

Pomimo różnych okresów obserwacji, przeprowadzono metaanalizę częstości występowania podwyższenia aktywności ALT występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX.

Wykres 61. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia podwyższenia aktywności ALT; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia podwyższenia aktywności ALT u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 0,99 (95% CI: 0,59; 1,66), p = 0,9597. Obliczenia wykonano metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,3116).

1.5.8.11. Zapalenie nosa i gardła

Wyniki dotyczące częstości występowania zapalenia nosa i gardła, dostępne z obu badań, zawiera poniższa tabela.

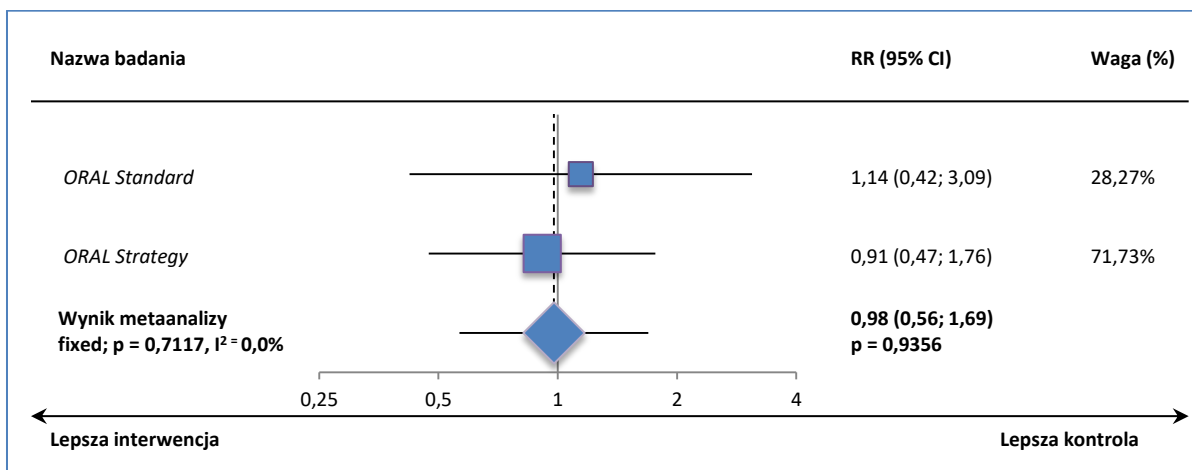
Tabela 68. Liczba i odsetek chorych z zapaleniem nosa i gardła, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
<i>ORAL Standard</i> (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	8 (3,9%)	204	7 (3,4%)	1,14 (0,42; 3,09) p = 0,7927	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7925
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
<i>ORAL Strategy</i> (TOFA vs ADA + MTX)	384	22 (6%)	386	18 (5%)	1,23 (0,67; 2,25) p = 0,5060	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5051
<i>ORAL Strategy</i> (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	16 (4%)	386	18 (5%)	0,91 (0,47; 1,76) p = 0,7852	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,7850

Częstość zapalenia nosa i gardła nie przekroczyła 6% w żadnej z grup obu badań. Dla żadnego z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Pomimo różnych okresów obserwacji, przeprowadzono metaanalizę częstości zapalenia nosa i gardła występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX.

Wykres 62. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zapalenia nosa i gardła; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zapalenia nosa i gardła u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 0,98 (95% CI: 0,56; 1,69), p = 0,9356. Obliczenia wykonano metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,7117).

1.5.8.12. Zakażenie dróg moczowych

Zakażenia dróg moczowych raportowano w obydwu badaniach. Dane na ten temat zebrano w poniższej tabeli.

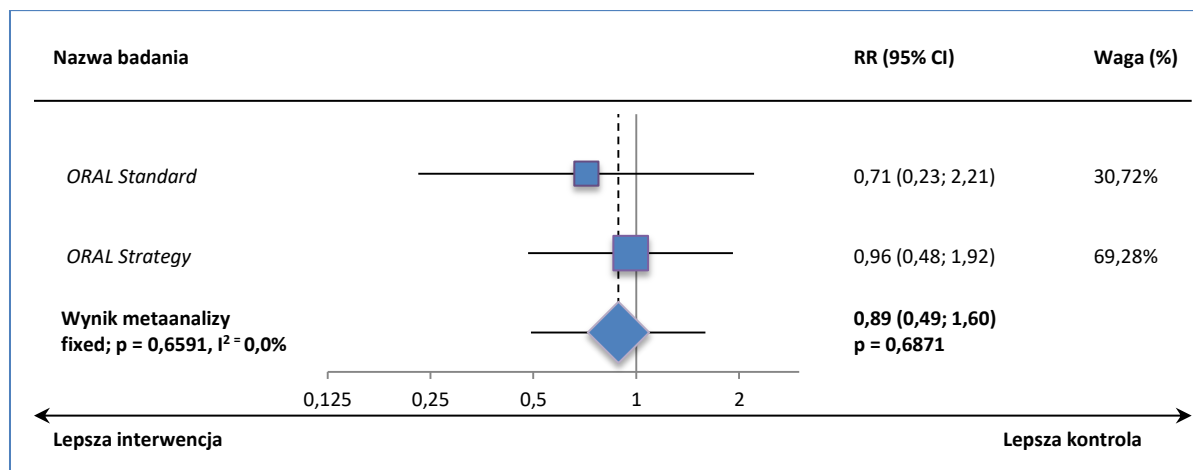
Tabela 69. Liczba i odsetek chorych z zakażeniem dróg moczowych, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	5 (2,5%)	204	7 (3,4%)	0,71 (0,23; 2,21) p = 0,5599	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5577
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	11 (3%)	386	16 (4%)	0,69 (0,32; 1,47) p = 0,3372	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3336
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	15 (4%)	386	16 (4%)	0,96 (0,48; 1,92) p = 0,9134	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9134

Częstość występowania zakażeń dróg moczowych nie przekroczyła 4% w żadnej z grup obu badań. Dla każdego z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Pomimo różnych okresów obserwacji, przeprowadzono metaanalizę częstości zakażeń dróg moczowych występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX.

Wykres 63. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zakażenia dróg moczowych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zakażenia dróg moczowych u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 0,89 (95% CI: 0,49; 1,60), $p = 0,6871$. Obliczenia wykonano metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych ($p = 0,6591$).

1.5.8.13. Nudności

Wyniki dotyczące częstości występowania nudności przedstawiono w tabeli poniżej, dane pochodzą z obydwu badań.

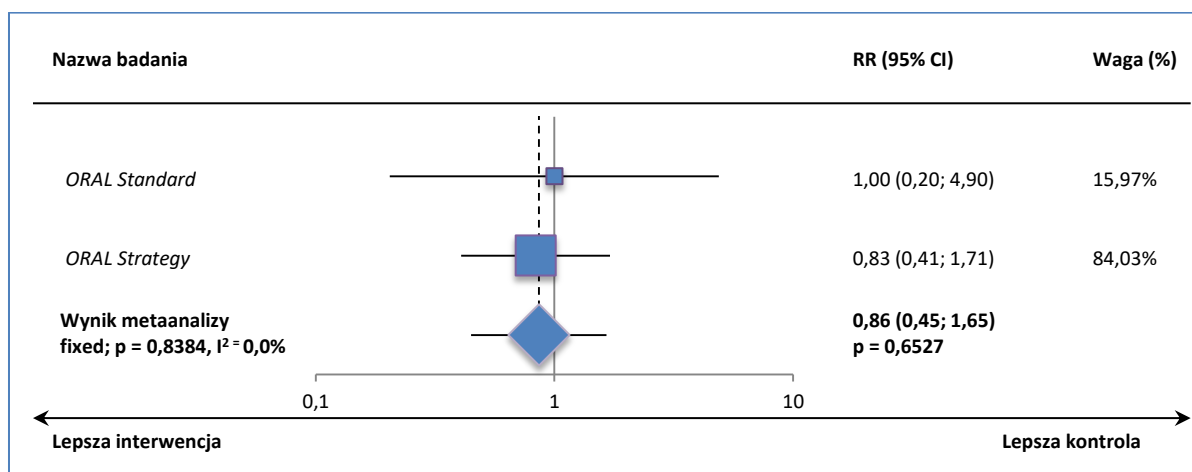
Tabela 70. Liczba i odsetek chorych z nudnościami, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	3 (1,5%)	204	3 (1,5%)	1,00 (0,20; 4,90) $p = 1,0000$	0,00 (-0,02; 0,02) $p = 1,0000$
Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	11 (3%)	386	16 (4%)	0,69 (0,32; 1,47) $p = 0,3372$	-0,01 (-0,04; 0,01) $p = 0,3336$
ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	13 (4%)	386	16 (4%)	0,83 (0,41; 1,71) $p = 0,6205$	-0,01 (-0,03; 0,02) $p = 0,6194$

Częstość występowania zakażeń dróg moczowych nie przekroczyła 4% w żadnej z grup obu badań. Dla każdego z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Pomimo różnych okresów obserwacji, przeprowadzono metaanalizę częstości występowania nudności występujących w obu badaniach dla porównania TOFA + MTX vs ADA + MTX.

Wykres 64. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia nudności; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia podwyższenia aktywności ALT u chorych leczonych schematem TOFA + MTX w porównaniu do ADA + MTX, RR = 0,86 (95% CI: 0,45; 1,65), p = 0,6527. Obliczenia wykonano metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,8384).

1.5.8.14. Pozostałe AEs (badanie ORAL Standard)

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu ORAL Standard, takich które nie były prezentowane w drugim badaniu.

Tabela 71. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs raportowanymi tylko w badaniu ORAL Standard; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Standard.

AEs	TOFA + MTX		ADA + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące						
Ból głowy	204	8 (3,9%)	204	5 (2,5%)	1,60 (0,53; 4,81) p = 0,4025	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,3973
Ból górnej części brzucha	204	4 (2,0%)	204	3 (1,5%)	1,33 (0,30; 5,88) p = 0,7040	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7030
Niestrawność	204	4 (2,0%)	204	3 (1,5%)	1,33 (0,30; 5,88) p = 0,7040	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7030

AEs	TOFA + MTX		ADA + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zapalenie oskrzeli	204	2 (1,0%)	204	4 (2,0%)	0,50 (0,09; 2,70) p = 0,4204	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4104
Nadciśnienie tętnicze	204	2 (1,0%)	204	0 (0%)	5,00 (0,24; 103,51) p = 0,2979	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2434
Biegunka	204	5 (2,5%)	204	2 (1,0%)	2,50 (0,49; 12,74) p = 0,2701	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2520
Wysypka	204	1 (0,5%)	204	4 (2,0%)	0,25 (0,03; 2,22) p = 0,2132	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,1761
Kaszel	204	0 (0%)	204	4 (2,0%)	0,11 (0,01; 2,05) p = 0,1396	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0694
Ból stawów	204	2 (1,0%)	204	4 (2,0%)	0,50 (0,09; 2,70) p = 0,4204	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4104
Pogorszenie RZS	204	4 (2,0%)	204	1 (0,5%)	4,00 (0,45; 35,48) p = 0,2132	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,1761
Podwyższenie aktywności fosfatazy kreatyninowej we krwi	204	1 (0,5%)	204	1 (0,5%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Wymioty	204	4 (2,0%)	204	0 (0%)	9,00 (0,49; 166,09) p = 0,1396	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0694
Grypa	204	0 (0%)	204	2 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2979	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2434
Zapalenie gardła	204	2 (1,0%)	204	0 (0%)	5,00 (0,24; 103,51) p = 0,2979	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2434
Zwiększenie masy ciała	204	2 (1,0%)	204	2 (1,0%)	1,00 (0,14; 7,03) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Ból pleców	204	3 (1,5%)	204	1 (0,5%)	3,00 (0,31; 28,60) p = 0,3396	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3143
Dysfonia	204	1 (0,5%)	204	0 (0%)	3,00 (0,12; 73,21) p = 0,5003	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4760
Zwiększenie aktywności AST	204	2 (1,0%)	204	0 (0%)	5,00 (0,24; 103,51) p = 0,2979	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2434
Zwiększenie aktywności GGTP	204	0 (0%)	204	0 (0%)	NS	NS
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	204	0 (0%)	204	0 (0%)	NS	NS
Zapalenie ścięgna	204	0 (0%)	204	0 (0%)	NS	NS
Duszność wysiłkowa	204	0 (0%)	204	0 (0%)	NS	NS
Rzężenia	204	0 (0%)	204	0 (0%)	NS	NS

Opisywane zdarzenia niepożądane nie występowały z dużą częstością, nie przekroczyły 4% w żadnej z grup. Najczęstszym AE był ból głowy, odnotowany u 3,9% chorych z grupy TOFA + MTX i 2,5% chorych z grupy ADA + MTX. Nie wykazano również żadnych istotnych statystycznie różnic w ich częstości pomiędzy grupami.

1.5.8.15. AEs specjalnego znaczenia

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych o specjalnym znaczeniu.

Tabela 72. Liczba i odsetek chorych z AEs specjalnego znaczenia; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.

AEs	Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące							
Pólpasiec	ORAL Standard (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	204	0 (0%)	204	0 (0%)	NS	NS
Okres obserwacji: 12 miesięcy							
Pólpasiec (ciężki i nieciężki)	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	4 (1%)	386	6 (2%)	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5326	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5295
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	8 (2%)	386	6 (2%)	1,37 (0,48; 3,91) p = 0,5575	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5565
Pólpasiec (ciężki i nieciężki) u szczepionych chorych	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	69	1 (1%)	72	0 (0%)	3,13 (0,13; 75,52) p = 0,4826	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4646
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	75	2 (3%)	72	0 (0%)	4,80 (0,23; 98,35) p = 0,3084	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2385
Zakażenia oportunistyczne (z wyj. pólpasca)	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	2 (1%)	386	2 (1%)	1,01 (0,14; 7,10) p = 0,9958	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9958
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	1 (<1%)	386	2 (1%)	0,51 (0,05; 5,64) p = 0,5854	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5767
Gruźlica	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	0 (0%)	386	0 (0%)	NS	NS
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	2 (1%)	386	0 (0%)	5,13 (0,25; 106,56) p = 0,2905	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2436
MACE (nieprowadzące do zgonu)	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	0 (0%)	386	2 (1%)	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2999	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2461
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	0 (0%)	386	2 (1%)	0,21 (0,01; 4,26) p = 0,3063	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2478
Nowotwory (z wyj. nieczerniakowego raka skóry)	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	1 (<1%)	386	0 (0%)	3,02 (0,12; 73,79) p = 0,4987	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4771
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	0 (0%)	386	0 (0%)	NS	NS
Nieczerniakowy rak skóry	ORAL Strategy (TOFA vs ADA + MTX)	384	2 (1%)	386	1 (<1%)	2,01 (0,18; 22,08) p = 0,5679	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5602
	ORAL Strategy (TOFA + MTX vs ADA + MTX)	376	0 (0%)	386	1 (<1%)	0,34 (0,01; 8,37) p = 0,5109	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4806

W badaniu *ORAL Standard* podano, że nie stwierdzono żadnego przypadku półpaśca. Z kolei w *ORAL Strategy* częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego nie przekroczyła 2%. Ogółem poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego znaczenia wystąpiły u nie więcej niż 2% pacjentów w poszczególnych grupach. Oprócz półpaśca, odnotowano również pojedyncze przypadki zakażenia oportunistycznego, gruźlicy, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACEs), nowotworów, w tym nieczerniakowego raka skóry. Dla żadnego z raportowanych AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

1.5.8.16. Ocena parametrów laboratoryjnych

Ponieważ w niniejszym rozdziale ocenie poddano porównanie tofacytynibu z lekiem biologicznym, będącym zdefiniowanym komparatorem i refundowanym w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego (adalimumabem), ocenę parametrów laboratoryjnych przedstawiono w sposób szczegółowy. Dane dotyczące oceny zmian parametrów laboratoryjnych w trakcie leczenia w próbie *ORAL Standard* zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 73). Z kolei dane z badania *ORAL Strategy* zebrano w kolejnej tabeli (Tabela 74).

Tabela 73. Ocena parametrów laboratoryjnych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie *ORAL Standard*.

AEs	TOFA + MTX		ADA + MTX		Ocena istotności statystycznej RR/RD/MD (95% CI)*	
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące – Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej						
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	
Liczba neutrofilii [$10^3/\text{mm}^3$]	204	-0,72 (0,12)	204	-1,25 (0,12)	MD = 0,53 (0,51; 0,55) p < 0,0001	
Hemoglobina [g/dl]	204	0,08 (0,91)	204	0,36 (0,82)	MD = -0,28 (-0,45; -0,11) p = 0,0011	
Cholesterol – LDL	204	12,18 (1,94)	204	3,62 (1,91)	MD = 8,56 (8,19; 8,93) p < 0,0001	
Cholesterol – HDL	204	12,17 (1,48)	204	5,64 (1,47)	MD = 6,53 (6,24; 6,82) p < 0,0001	
Kreatynina w surowicy [mg/dl]	204	0,04 (0,01)	204	0,02 (0,01)	MD = 0,02 (0,02; 0,02) p < 0,0001	
Okres obserwacji: 3 miesiące – Liczba chorych						
Neutropenia – łagodna, 1500-1999 komórek/ mm^3	186	3 (1,6%)	183	5 (2,7%)	RR = 0,59 (0,14; 2,43) p = 0,4659	RD = -0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4610
Neutropenia – umiarkowana do ciężkiej, 500-1499 komórek/ mm^3	186	2 (1,1%)	183	0 (0%)	RR = 4,92 (0,24; 101,78) p = 0,3027	RD = 0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2442
Zmniejszone stężenie hemoglobiny, o -1,0 do -3,0 g/dl	186	15 (8,1%)	183	10 (5,3%)	RR = 1,48 (0,68; 3,20) p = 0,3242	RD = 0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3191

AEs	TOFA + MTX		ADA + MTX		Ocena istotności statystycznej RR/RD/MD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)	
Okres obserwacji: 3 miesiące – Liczba zdarzeń					
AST > 1 × GGN	203	48/143 (33,6%)	204	36/143 (25,2%)	–
AST > 3 × GGN	203	1/2 (50,0%)	204	0	–
ALT > 1 × GGN	203	58/173 (33,5%)	204	48/173 (27,8%)	–
ALT > 3 × GGN	203	2/4 (50,0%)	204	0	–

W badaniu *ORAL Standard* w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia u chorych z grupy TOFA + MTX obserwowano istotnie statystycznie większe zmiany w porównaniu do grupy ADA + MTX. Liczba neutrofilii uległa znamiennej większej redukcji, MD = 0,53 (95% CI: 0,51; 0,55), $p < 0,0001$. Jednak odsetek chorych z łagodną neutropenią (1,6% vs 2,7%, TOFA vs ADA, oba + MTX) oraz neutropenią umiarkowaną do ciężkiej (1,1% vs 0%) nie różnił się między grupami. Autorzy podali, że po początkowym zmniejszeniu liczby neutrofilii w okresie 3 miesięcy, liczba ta pozostawała na relatywnie stałym poziomie do końca 12 miesiąca leczenia.

Stężenie cholesterolu uległo zwiększeniu w obu grupach, istotnie bardziej w TOFA + MTX niż w ADA + MTX – dla LDL: MD = 8,56 (95% CI: 8,19; 8,93), $p < 0,0001$, dla HDL: MD = 6,53 (95% CI: 6,24; 6,82), $p < 0,0001$.

W przypadku stężenia hemoglobiny w obu grupach zaobserwowano zwiększenie wartości, w TOFA + MTX istotnie mniejsze niż w ADA + MTX, MD = -0,28 (95% CI: -0,45; -0,11), $p = 0,0011$. Natomiast stężenie hemoglobiny zmniejszone w zakresie o -1,0 do -3,0 g/dl raportowano u kilku procent chorych w obu grupach, a różnica między nimi nie była istotna statystycznie. Większość przypadków zmniejszenia stężenia hemoglobiny była łagodna lub umiarkowana.

Tabela 74. Ocena parametrów laboratoryjnych – liczba chorych z danym zdarzeniem; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie *ORAL Strategy*.

AEs	TOFA (mono / +MTX)		ADA + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
TOFA mono vs ADA + MTX Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ALT ≥ 1 × GGN	380	110 (29%)	385	182 (47%)	0,61 (0,51; 0,74) NNH = 6 (4; 9) $p < 0,0001$	-0,18 (-0,25; -0,12) $p < 0,0001$
ALT ≥ 2 × GGN	380	17 (5%)	385	62 (16%)	0,28 (0,17; 0,47) NNH = 9 (7; 14) $p < 0,0001$	-0,12 (-0,16; -0,07) $p < 0,0001$

AEs	TOFA (mono / +MTX)		ADA + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
ALT ≥ 3 × GGN	380	7 (2%)	385	27 (7%)	0,26 (0,12; 0,60) NNH = 20 (13; 44) p = 0,0014	-0,05 (-0,08; -0,02) p = 0,0004
AST ≥ 1 × GGN	380	85 (22%)	385	143 (37%)	0,60 (0,48; 0,76) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001	-0,15 (-0,21; -0,08) p < 0,0001
AST ≥ 2 × GGN	380	11 (3%)	385	38 (10%)	0,29 (0,15; 0,57) NNH = 15 (10; 29) p = 0,0002	-0,07 (-0,10; -0,04) p < 0,0001
AST ≥ 3 × GGN	380	3 (<1%)	385	15 (4%)	0,20 (0,06; 0,69) NNH = 33 (20; 103) p = 0,0111	-0,03 (-0,05; -0,01) p = 0,0042
Całkowita bilirubina ≥ 1 × GGN	380	6 (2%)	385	15 (4%)	0,41 (0,16; 1,03) p = 0,0586	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0487
Całkowita bilirubina ≥ 2 × GGN	380	1 (<1%)	385	0 (0%)	3,04 (0,12; 74,38) p = 0,4956	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4762
Całkowita bilirubina ≥ 3 × GGN	380	1 (<1%)	385	0 (0%)	3,04 (0,12; 74,38) p = 0,4956	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4762
TOFA + MTX vs ADA + MTX Okres obserwacji: 12 miesięcy						
ALT ≥ 1 × GGN	376	164 (44%)	385	182 (47%)	0,91 (0,78; 1,07) p = 0,2536	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2525
ALT ≥ 2 × GGN	376	53 (14%)	385	62 (16%)	0,87 (0,62; 1,21) p = 0,4047	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4036
ALT ≥ 3 × GGN	376	29 (8%)	385	27 (7%)	1,09 (0,66; 1,80) p = 0,7427	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7426
AST ≥ 1 × GGN	376	129 (34%)	385	143 (37%)	0,91 (0,75; 1,11) p = 0,3564	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,3556
AST ≥ 2 × GGN	376	33 (9%)	385	38 (10%)	0,88 (0,56; 1,37) p = 0,5723	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5717
AST ≥ 3 × GGN	376	16 (4%)	385	15 (4%)	1,08 (0,54; 2,15) p = 0,8255	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8255
Całkowita bilirubina ≥ 1 × GGN	376	15 (4%)	385	15 (4%)	1,01 (0,50; 2,04) p = 0,9709	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9709
Całkowita bilirubina ≥ 2 × GGN	376	0 (0%)	385	0 (0%)	NS	NS
Całkowita bilirubina ≥ 3 × GGN	376	0 (0%)	385	0 (0%)	NS	NS

Autorzy badania *ORAL Strategy* podali, że wzrost początkowych wartości parametrów laboratoryjnych, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL, stężenie kreatyniny w surowicy, hemoglobiny, aktywności ALT i AST oraz bilirubiny, odnotowano we wszystkich grupach. Natomiast zmniejszenie wartości parametrów laboratoryjnych obserwowano w przypadku całkowitej liczby neutrofilów. Zwiększenie całkowitej liczby limfocytów odnotowano w grupie ADA + MTX, bez istotnych różnic w ramionach tofacetynybu. Częstość zwiększenia parametrów czynności wątroby była istotnie statystycznie niższa w grupie tofacetynybu w monoterapii niż w grupach z terapią skojarzoną.

1.6. Tofacetynyb w monoterapii

1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono cztery badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące monoterapię tofacetynybem z placebo w populacji pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie mieli odpowiedniej odpowiedzi na wcześniejszą terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs, z ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*): *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009* (opisane w publikacjach *Kremer 2009* i *Coombs 2010*), *ORAL Solo* (opisane w publikacjach *Fleischmann 2012a* i *Strand 2015a*) i *Tanaka 2015*. Dodatkowo badanie *Fleischmann 2012* umożliwiło także porównanie tofacetynybu z adalimumabem (obu stosowanych w monoterapii) – wyniki skuteczności i bezpieczeństwa tego zestawienia zaprezentowano oddzielnie.

Celem analizowanych badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii tofacetynybem. Głównym punktem końcowym prób był odsetek chorych, którzy uzyskali 20% poprawę w przebiegu choroby w 6. lub 12. tygodniu terapii (ACR20) (odpowiednio *Kremer 2009* i pozostałe próby). Dodatkowo jako główne punkty końcowe w przeprowadzanej analizie w badaniu *ORAL Solo* przyjęto ocenę niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI oraz analizę odsetka chorych, którzy uzyskali remisję choroby, czyli wartość wskaźnika DAS28(OB) < 2,6 punktu. W badaniach ocenie poddano różne dawki tofacetynybu, jednak w poniższym opisie przedstawiono jedynie wyniki dla dawki 5 mg, ponieważ była ona zgodna z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*).

Analizowane próby były badaniami wieloośrodkowymi, sponsorowanymi przez firmę Pfizer. Szczegółowe informacje na temat metodyki analizowanych badań zamieszczono w tabeli niżej.

Tabela 75. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności tofacetynybu w porównaniu z placebo i adalimumabem.

Badania	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Fleischmann 2012</i> (<i>Fleischmann 2012</i> i <i>Coombs 2010</i>)	superiority	IIA/3 (R1;B1;W1)	6 miesięcy*	nie	49 vs 59 vs 53 [^]	mITT**	63 (USA, Europa, Ameryka Łacińska, Korea)	Pfizer
<i>Kremer 2009</i>	superiority	IIA/3 (R1;B1;W1)	1,5 miesiąca [#]	tak	61 vs 65 ^{##}	ITT**	60 (międzynarodowe)	Pfizer
<i>ORAL Solo</i> (<i>Fleischmann 2012a</i> , <i>Strand 2015a</i>)	superiority	IIA/4 (R2;B1;W1)	6 miesięcy*	nie	243 vs 122 ^{^^}	mITT**	94 (międzynarodowe [†])	Pfizer
<i>Tanaka 2015</i>	superiority	IIA/4 (R2;B1;W1)	3 miesiące*	tak	52 vs 52 [‡]	mITT**	47 (Japonia)	Pfizer

* ocenę głównego punktu końcowego przeprowadzono po 3 miesiącach terapii;

- ** ocena skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanego leczenia; w badaniu *Kremer 2009* wszyscy pacjenci otrzymali lek;
- † w tym 15 pacjentów z Polski;
- # okres trwania leczenia TOFA – w badaniu wyróżniono także dodatkowe 6 tygodni obserwacji;
- ## TOFA 5 mg vs placebo, w badaniu wyróżniono także grupę TOFA 15 mg i 30 mg, które nie zostały opisane w niniejszej analizie jako niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*);
- ^ TOFA 5 mg vs placebo vs adalimumab, w badaniu wyróżniono także grupę TOFA 1 mg, 3 mg, 10 mg i 15 mg, które nie zostały opisane w niniejszej analizie jako niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*);
- ^^ TOFA 5 mg vs placebo ogółem, w badaniu wyróżniono także grupę TOFA 10 mg, która nie została opisana w niniejszej analizie jako niezgodna z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*);
- ‡ TOFA 5 mg vs placebo, w badaniu wyróżniono także grupę TOFA 1 mg, 3 mg, 10 mg i 15 mg, które nie zostały opisane w niniejszej analizie jako niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*).

W próbie *Fleischmann 2012* nie podano szczegółów na temat procesu randomizacji. Pacjentów przydzielono w stosunku 1:1:1:1:1:1 do następujących grup: dawek 1, 3, 5, 10 lub 15 mg tofacytynibu, 40 mg adalimumabu oraz placebo. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanych leków.

Szczegółów na temat procesu randomizacji nie przedstawiono w próbie *Kremer 2009*, gdzie pacjentów włączono do czterech grup: tofacytynibu w dawkach 5, 15 lub 30 mg i placebo. Jak wynika z liczebności grup uczyniono to w stosunku 1:1:1:1. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanych leków (wszyscy chorzy otrzymali lek).

Randomizację w badaniu *ORAL Solo* przeprowadzono z użyciem automatycznego systemu internetowego lub głosowego, przydzielając pacjentów do grup w stosunku 4:4:1:1, odpowiednio TOFA 5 mg, TOFA 10 mg (grupa nie opisywana w raporcie) – obie dawki podawane przez 6 miesięcy, placebo podawane przez 3 miesiące, a następnie TOFA 5 mg lub, kolejna grupa, TOFA 10 mg przez kolejne 3 miesiące. W badaniu *ORAL Solo* ocenę skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy poddani zostali randomizacji do poszczególnych grup i otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanych leków.

W badaniu *Tanaka 2015* randomizację tabelaryczną zaprojektowaną przez sponsora przeprowadzono w stosunku 1:1:1:1:1:1, odpowiednio do dawek 1, 3, 5, 10 i 15 mg TOFA oraz grupy kontrolnej w postaci placebo. Podobnie jak w próbie *ORAL Solo* ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wykonano w populacji pacjentów, którzy poddani zostali randomizacji do poszczególnych grup i otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanych leków. W próbie *Tanaka 2015* przeprowadzono także formalną ocenę mocy badania. Założono, że do każdej z grup należy włączyć po 50 osób, aby z 80% mocą i poziomem istotności 5% wykryć 30% różnicę w odniesieniu do placebo pod względem ACR20, przyjmując, że wskaźnik odpowiedzi w grupie kontrolnej wyniesie 35%.

W tabeli poniżej zaprezentowano przepływ pacjentów w obu odnalezionych badaniach. W większości analizowanych prób nie stwierdzono utraty pacjentów z obserwacji (*lost to follow-up*) – tylko w ba-

daniu *Fleischmann 2012* podano, że pacjenci ci stanowili 3,1% wyjściowej populacji. Najczęstszą przyczyną przedwczesnego przerwania terapii były zdarzenia niepożądane i brak skuteczności. Próbę *Fleischmann 2012* ukończyło 76,4% pacjentów, *Kremer 2009* 84,1% chorych, *ORAL Solo* 92,3% pacjentów, a badanie *Tanaka 2015* 94% chorych.

Tabela 76. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo i adalimumabem.

Etap badania	Fleischmann 2012			Kremer 2009		ORAL Solo			Tanaka 2015	
	TOFA 5 mg	PBO	ADA	TOFA 5 mg	PBO	TOFA 5 mg	PBO → TOFA 5 mg	PBO → TOFA 10 mg	TOFA 5 mg	PBO
Skryning		555 [#]			bd.		954 [#]			383 [#]
Randomizacja (populacja ITT)		386 [#]		61	65		611			318
Chorzy otrzymujący leczenie (populacja mITT)	49	59	53	61	65	243	61	61	52	52
Przerwanie leczenia	6 (12,2%*)	16 (27,1%*)	16 (30,2%*)	3 (4,9%*)	17 (26,2%*)	11 (4,5%*)	7 (11,5%*)	10 (16,4%*)	2 (3,8%*)	4 (7,5%*)
▪ AEs	1 (2,0%*)**	1 (1,7%*) [^]	7 (13,2%*)***	1 (1,6%*)	3 (4,6%*) ^{###}	3 (1,2%*)	3 (4,9%*)	2 (3,2%*)	2 (3,8%*) ^{^^}	2 (3,8%*) ^{^^^}
▪ Brak skuteczności	1 (2,0%*)	4 (6,8%*)	5 (9,4%*)	1 (1,6%*)	8 (12,3%*)	1 (0,4%*)	3 (4,9%*)	4 (6,6%*)	0 (0%)	2 (3,8%*)
▪ Złamanie kryteriów włączenia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,8%*)	1 (1,6%*)	1 (1,6%*)	0 (0%)	0 (0%)
▪ Wycofanie zgody	3 (6,1%*)	3 (5,1%*)	1 (1,9%*)	0 (0%)	0 (0%)	4 (1,6%*)	0 (0%)	2 (3,2%*)	0 (0%)	0 (0%)
▪ Inne	0 (0%)	5 (8,5%*)	2 (3,8%*)	1 (1,6%*)	6 (9,2%*)	1 (0,4%*)	0 (0%)	1 (1,6%*)	0 (0%)	0 (0%)
▪ Utrata z obserwacji	1 (2,0%*)	3 (5,1%*)	1 (1,9%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ukończenie leczenia	43 (86,0%)	43 (72,9%)	37 (69,8%)	58* (95%)	48* (74%)	232 (95,1%)	54 (88,5%*)	51 (83,6%)	50 (96,2%)	48 (90,6%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** związane z leczeniem;

*** w tym 3 związane z leczeniem;

łącznie z grupami nieuwzględnionymi w opisie;

w tym jedno związane z leczeniem;

[^] niezwiązane z leczeniem;

^{^^} w tym jedno związane z leczeniem, drugie nie;

^{^^^} oba związane z leczeniem.

Pogłębioną ocenę ryzyka błędu systematycznego („*risk of bias*”) w analizowanych badaniach przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration (Higgins 2011)*. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

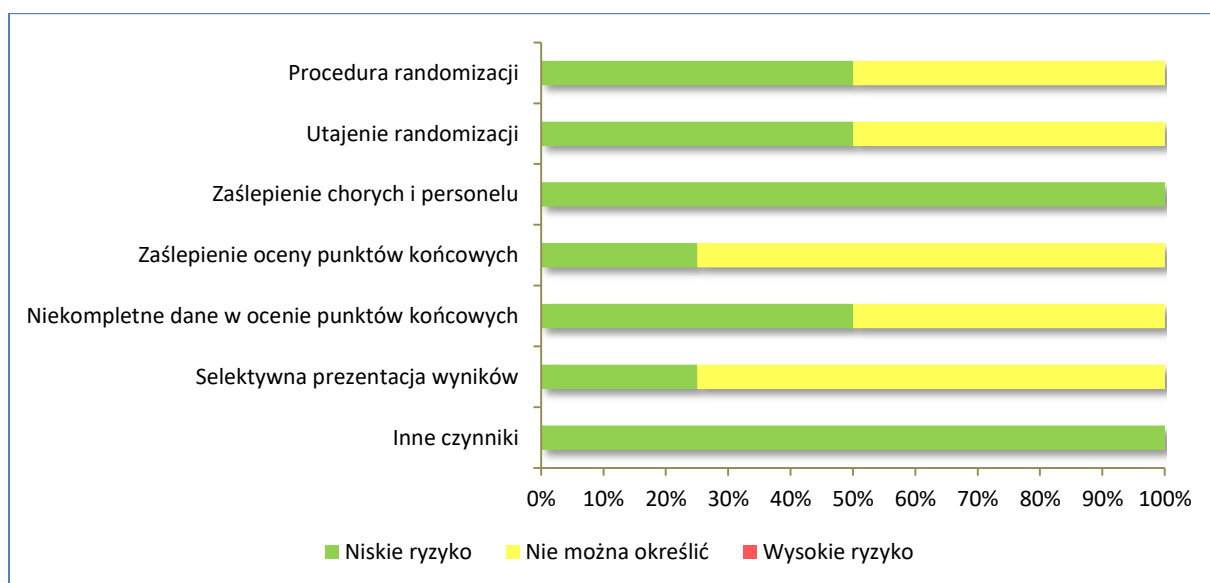
Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacetynybu w porównaniu z placebo i adalimumabem.

Element oceny		Fleischmann 2012	Kremer 2009	ORAL Solo	Tanaka 2015
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niejasne	niejasne	niskie	niskie
	Uzasadnienie	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	randomizacja z wykorzystaniem automatycznego systemu internetowego lub głosowego	randomizacja tabelaryczna zaprojektowana przez sponsora
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niejasne	niejasne	niskie	niskie
	Uzasadnienie	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	randomizacja z wykorzystaniem automatycznego systemu internetowego lub głosowego	randomizacja tabelaryczna zaprojektowana przez sponsora
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie	niskie	niskie
	Uzasadnienie	podwójne	podwójne	podwójne	podwójne
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niejasne	niejasne	niejasne	niskie
	Uzasadnienie	nie podano czy zastosowano zaślepienie oceny punktów końcowych	nie podano czy zastosowano zaślepienie oceny punktów końcowych	nie podano czy zastosowano zaślepienie oceny punktów końcowych	badacze zaślepieni względem stosowanych interwencji
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie	niskie	niskie
	Uzasadnienie	badanie przerwało 12,2% chorych w grupie TOFA, 27,1% w PBO i 30,2% w ADA; z obserwacji utracono niewielki odsetek chorych; zastosowanie trzech różnych metod imputacji danych: NRI, LOCF i tzw. <i>as-is</i>	badanie przerwało 4,9% chorych w grupie TOFA i 26,2% w PBO; brak utraty chorych z obserwacji; pacjenci przerywający badanie byli uznawani za nieodpowiadających na leczenie	badanie przerwało odpowiednio 4,5%, 11,5% i 16,4% chorych odpowiednio w grupach TOFA 5 mg, PBO → TOFA 5 mg i PBO → TOFA 10 mg; brak utraty chorych z obserwacji; zastosowano imputację NRI	badanie przerwało odpowiednio 3,8% i 7,5% chorych odpowiednio w grupach TOFA 5 mg i PBO; brak utraty chorych z obserwacji; zastosowanie trzech różnych metod imputacji danych: NRI, LOCF i tzw. <i>as-is</i>
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niejasne	niejasne	niskie	niejasne
	Uzasadnienie	brak protokołu badania	brak protokołu badania	zgodnie z protokołem badania, zamieszczonym na stronie internetowej czasopisma, w odnalezionych publikacjach do próby przedstawiono wyniki większości zakładanych punktów końcowych	brak protokołu badania
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie	niskie	niskie
	Uzasadnienie	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników

NRI (z ang. *non-responder imputation*) – imputacja danych polegająca na tym, że u pacjentów nieodpowiadających na leczenie w określonym w badaniach w punkcie czasowym w każdym kolejnym pomiarze zakładano brak odpowiedzi;
LOCF (z ang. *last observation carried forward*) – imputacja danych ostatnią dostępną obserwacją;
as-is – brak imputacji danych.

W przypadku oceny badania *ORAL Solo* i *Tanaka 2009* nie stwierdzono, by procedura randomizacji stanowiła istotne źródło błędu systematycznego – odmiennie było w próbach *Fleischmann 2012* i *Kremer 2009*, gdzie nie podano szczegółów procesu randomizacji. We wszystkich analizowanych badaniach zastosowano podwójne zaślepienie. Nie podano jednak informacji czy zaślepiena była również ocena wyników, co zwiększało ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Tylko dla badania *ORAL Solo* dostępny był protokół – dlatego też ryzyko błędu wynikające z selektywnej prezentacji wyników pozostałych prób określono jako niejasne. Ponieważ odsetki chorych przerywających terapię w poszczególnych grupach badań nie przekroczyły 30%, a także w większości z nich nie utracono żadnego pacjenta z obserwacji czy tacy chorzy stanowili niewielką część badanej populacji (3,1% w próbie *Kremer 2009*) oraz ze względu na stosowanie metod imputacji danych, za niskie uznano ryzyko błędu w postaci niekompletności wyników. W żadnym z analizowanych badań nie zidentyfikowano innych dodatkowych czynników mogących obniżyć ich jakość metodologiczną. Poniżej zaprezentowano graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego.

Wykres 65. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo.



1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Ogółem do analizowanych badań włączono pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów (wg ACR 1987). Schorzenie musiało być aktywne, co zdefiniowano jako obecność co najmniej 6 stawów wrażliwych/bolesnych i tylu samych stawów obrzękniętych (w przypadku badania *Kremer 2009* wymagano, aby liczba stawów wrażliwych/bolesnych wynosiła co najmniej 9). Dodatkowymi kryteriami definiującymi aktywne schorzenie były markery stanu zapalnego: szybkość sedymentacji

erytrocytów (w badaniach *Kremer 2009* i *ORAL Solo* musiała być większa niż > 28 mm/h, a w próbach *Fleischmann 2012* i *Tanaka 2015* niż górna granica normy) i stężenie białka C-reaktywnego (> 7 mg/litr w większości badań, w próbie *Kremer 2009* > 10). Wszyscy włączeni musieli wykazywać także niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze biologiczne lub klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby – w badaniach *ORAL Solo* i *Fleischmann 2012* sprecyzowano, że chodzi o niepowodzenie co najmniej 1 DMARD, a w próbie *Kremer 2009* określono, że niepowodzenie to dotyczy metotreksatu, etanerceptu, infliksimabu lub adalimumabu. W części badań wymagano także właściwego okresu wymywania niektórych stosowanych wcześniej leków.

Kryterium dyskwalifikującym z udziału w obu analizowanych badaniach były natomiast m.in. wartość eGFR poniżej określonej w badaniach wartości (≤ 40 ml/min w badaniu *ORAL Solo*, ≤ 50 ml/min w próbach *Fleischmann 2012* i *Tanaka 2015*, ≤ 60 ml/min w badaniu *Kremer 2009*), stężenie bilirubiny całkowitej, ALT i AST > 1,2 (*Kremer 2009*) lub 1,5 (*ORAL Solo*) lub $2 \times$ GGN (*Fleischmann 2012* i *Tanaka 2015*), a także obecność aktywnego zakażenia, w tym gruźlicy utajonej. Dodatkowo czynnikami wykluczającymi z udziału w badaniach było również stosowanie leków zmniejszających miano limfocytów lub środków alkilujących bądź wcześniejsza terapia inhibitorami TNF czy określone wartości parametrów hematologicznych, a także choroby autoimmunologiczne i nowotwory.

Informacje odnośnie szczegółowych kryteriów włączenia oraz kryteriów wykluczenia pacjentów w uwzględnionych próbach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo i adalimumabem.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Fleischmann 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987) od ≥ 6 miesięcy choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co najmniej 6 wrażliwych lub bolesnych stawów (z 68 poddanych badaniom) i co najmniej 6 stawów obrzękniętych (z 66 poddanych badaniom) w momencie skryningu i na wizycie początkowej oraz OB powyżej górnej granicy normy lub stężenie białka C-reaktywnego > 7 mg/litr niepowodzenie terapii co najmniej 1 lekiem modyfikującym przebieg choroby (toksyczność lub brak skuteczności) – konieczność przerwania takiej terapii z wyjątkiem stosowania leków przeciwmalarycznych w stabilnych dawkach 	<ul style="list-style-type: none"> przerwanie wcześniejszej terapii inhibitorami TNF (z powodu braku skuteczności lub AEs) wcześniejsze leczenie adalimumabem zaburzenia układu krwionośnego (stężenie Hb < 9,0 g/dl, wartość hematokrytu < 30%, liczba leukocytów < $3,0 \times 10^9/l$, całkowita liczba neutrofilii < $1,2 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$) eGRF ≤ 50 ml/min bilirubina całkowita, AST i ALT > $2 \times$ GGN nielezione zakażenie <i>Mycobacterium tuberculosis</i> lub inne istotne klinicznie nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem właściwie leczonego nieprzerzutowego raka podstawonokórkowego lub raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>
<i>Kremer 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987) choroba aktywna w momencie skryningu i na wizycie początkowej (definiowana jako co naj- 	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia układu krwionośnego (stężenie Hb < 9,0 g/dl, wartość hematokrytu < 32%, liczba leukocytów < $3,0 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$)

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><i>ORAL Solo</i></p>	<p>mniej 9 wrażliwych lub bolesnych stawów w ruchu [z 68 poddanych badaniom] i co najmniej 6 stawów obrzękniętych [z 66 poddanych badaniom] oraz obecność 2 z 3 kryteriów: co najmniej 45-minutowa poranna sztywność, OB > 28 mm/h lub stężenie białka C-reaktywnego > 10 mg/litr)</p> <ul style="list-style-type: none"> wszyscy chorzy spełnili kryteria ACR (1991) dotyczące ogólnego stanu funkcjonalnego (klasa I, II lub III) niewystarczająca odpowiedź lub przerwanie terapii z powodu AEs dotyczące metotreksatu, etanerceptu, infliksimabu lub adalimumabu zakończenie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby lub terapii immunomodulujących/immunosupresyjnej na co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leków (dla adalimumabu i infliksimabu 8 tygodni) wcześniejsza terapia innymi lekami biologicznymi była dopuszczana, pod warunkiem zastosowania odpowiedniego okresu ich wymywania <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987) choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co najmniej 6 wrażliwych lub bolesnych stawów (z 68 poddanych badaniom) i co najmniej 6 stawów obrzękniętych (z 66 poddanych badaniom) oraz OB > 28 mm/h lub stężenie białka C-reaktywnego > 7 mg/litr nieodpowiednia odpowiedź na co najmniej 1 niebiologiczny lub biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (z powodu braku skuteczności lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych) – konieczność przerwania takiej terapii z wyjątkiem stosowania stabilnych leków przeciwmalarycznych w badaniu dozwolone było stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i glikokortykosteroidów (w dawce równoważnej ≤ 10 mg prednizonu na dzień) 	<ul style="list-style-type: none"> bilirubina całkowita, AST i ALT > $1,2 \times$ GGN eGFR ≤ 60 ml/min klinicznie istotne zakażenia podczas ostatnich 6 miesięcy zakażenie HIV, HCV, HBV nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem właściwie leczonego nieprzerzutowego raka podstawnomórkowego lub raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków zmniejszających miano limfocytów lub środków alkilujących stężenie Hb < 9,0 g/dl wartość hematokrytu < 30% liczba leukocytów < $3,0 \times 10^9/l$ całkowita liczba neutrofilii < $1,2 \times 10^9/l$ liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$ eGFR ≤ 40 ml/min bilirubina całkowita, AST i ALT > $1,5 \times$ GGN inna autoimmunologiczna choroba w wywiadzie, z wyjątkiem zespołu Sjögrena niedawne, obecne lub przewlekłe zakażenie, w tym zapalenie wątroby typu B lub C lub zakażenie HIV czynne, utajone lub niewłaściwie leczone zakażenie <i>Mycobacterium tuberculosis</i> choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem właściwie leczonego, nieprzerzutowego podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>
<p><i>Tanaka 2015</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> reumatoidalne zapalenie stawów, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR (1987) choroba aktywna, zdefiniowana jako obecność co najmniej 6 wrażliwych lub bolesnych stawów i co najmniej 6 stawów obrzękniętych oraz OB powyżej górnej granicy normy lub stężenie białka C-reaktywnego > 7 mg/litr nieodpowiednia odpowiedź na klasyczne lub biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (okres wyptukiwania tych leków określono na ≥ 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leków stosowanych w badaniu) 	<ul style="list-style-type: none"> cytopenia eGFR ≤ 50 ml/min bilirubina całkowita, AST i ALT > $2 \times$ GGN objawy aktywnego zakażenia, w tym gruźlicy utajonej

1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Badacze przeprowadzający analizowane próby wskazali, że wyjściowe charakterystyki pacjentów były zbliżone do siebie między wyróżnionymi grupami. Do obu prób włączono chorych w wieku około 50 lat. Większość populacji stanowiły kobiety – odsetek mężczyzn w badaniach mieścił się w zakresie 11,1-27,7%. Średni czas trwania choroby w analizowanych badaniach znajdował się natomiast w przedziale około 6-11 lat. W badaniach *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009* i *ORAL Solo* u chorych stwierdzono dużo większą liczbę bolesnych stawów niż w próbie *Tanaka 2009* – od około 24 do 32 w zależności od grupy interwencji w porównaniu do około 15 i 19. Z kolei liczba stawów obrzękniętych była porównywalna w badaniach *Fleischmann 2012*, *ORAL Solo* i *Tanaka 2015* i oscylowała wokół 15-17 (z wyjątkiem grupy placebo w próbie japońskiej, gdzie wynosiła około 12). Natomiast w próbie *Kremer 2009* liczba obrzękniętych stawów wynosiła u chorych więcej niż 20. W analizowanych badaniach średnia wartość wskaźnika DAS28(OB) wskazywała na wysoki stopień zaawansowania choroby – mieściła się w przedziale 5,83-6,71 w zależności od grupy. Dodatkowo w badaniu *ORAL Solo* podano, że u około 95% pacjentów DAS28(OB) osiągnął wartość oznaczającą wysoki stopień zaawansowania schorzenia. W badaniu tym odnotowano także, że większość analizowanych pacjentów jako wcześniejsze leczenie otrzymywała metotreksat (86% w grupie TOFA 5 mg i 83,6% w grupie PBO), a wielu z nich także niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (54,3% w grupie TOFA 5 mg i 60,7% w grupie PBO). Metotreksat jako poprzednią terapię stosowała także większość pacjentów z próby *Fleischmann 2012* (81%) oraz *Kremer 2009* (95%, przy czym jest to odsetek chorych z niepowodzeniem takiej terapii). W badaniach *Fleischmann 2012* i *ORAL Solo* średnia liczba wcześniej przyjmowanych DMARDs mieściła się w zakresie 1,7-2,8 (górną przedział pochodzi z badania *Kremer 2009* i może obejmować grupę TOFA 10 mg, która nie była opisywana w niniejszym raporcie). Dodatkowo w próbie *ORAL Solo* podano, że inhibitory TNF stosowało wcześniej 14% chorych z grupy TOFA 5 mg i 19,7% pacjentów z grupy PBO, natomiast w badaniu *Fleischmann 2012* niepowodzenie ≥ 1 inhibitora TNF stwierdzono u 4,1%, 8,5% i 7,5% chorych (odpowiednio z grup TOFA 5 mg, PBO i ADA).

Szczegółowe informacje odnośnie charakterystyk wyjściowych chorych uwzględnionych w badaniach *ORAL Solo* i *Tanaka 2015* zawiera tabela poniżej.

Tabela 79. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo i adalimumabem.

Badanie	Grupa	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała (%)	Średni czas trwania choroby (zakres) [lata]	Średnia liczba TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Średnia wartość DAS28(OB) (SD)	% chorych z DAS28(OB) > 5,1 (%)	Średnie OB (mm/h)	Średnie CRP (SD) [mg/l] (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba DMARDs bez odpowiedniej odpowiedzi/pacjenta	Leczenie współtowarzyszące
Fleischmann 2012	TOFA 5 mg (N = 49)	54 (13,5)	6 (11,1%)*	36 (73,5%)	8,1 (0,5-38,0)	27,14 (2,09)	17,35 (1,47)	6,6 (bd.) ^{##}	bd.	47,4	24,51 (4,34)	MTX: 41* (84%) ^{###}	1,9	Leki przeciwmalaryczne: 5* (10%) Glikokortykosteroidy: 27* (55,1%)
	PBO (N = 59)	53 (13,7)	7 (11,9%)*	43 (72,9%)	10,8 (0,7-44,0)	25,92 (1,68)	16,90 (1,27)	6,6 (bd.) ^{##}	bd.	46,2	23,53 (2,52)	MTX: 46* (78%) ^{###}	1,9	Leki przeciwmalaryczne: 6* (10%) Glikokortykosteroidy: 34* (57,6%)
	ADA (N = 53)	54 (11,9)	8 (15,1%)*	43 (81,1%)	7,7 (0,8-50,0)	24,11 (1,90)	14,91 (1,12)	6,3 (bd.) ^{##}	bd.	44,8	20,09 (3,22)	MTX: 43* (81%) ^{###}	1,9	Leki przeciwmalaryczne: 6* (11%) Glikokortykosteroidy: 29* (54,7%)
Kremer 2009	TOFA 5 mg (N = 61)	47,9 (10,8)	8 (13,1%)*	42 (68,9%)	10,2 (1,2-35,2)	32,2 (15,8)	21,1 (11,7)	bd.	bd.	bd.	31,3 (35,0)	MTX: 57 (93,4%)* ^{^^^}	2,4-2,8***	Glikokortykosteroidy: 39 (63,9%)
	PBO (N = 65)	51,3 (12,1)	18 (27,7%)*	47 (72,3%)	8,7 (0,7-26,8)	30,3 (14,3)	20,1 (10,4)	bd.	bd.	bd.	22,3 (18,5)	MTX: 63 (96,9%)* ^{^^^}		Glikokortykosteroidy: 40 (61,5%)
ORAL Solo [#]	TOFA 5 mg (N = 243)	52,2 (11,5)	36 (15%)*	153 (63,0%)	8,0 (0,2-42,3)	29,42 (14,98)	16,28 (8,58)	6,71 (bd.) ^{**}	95,3%	53,1	22,89 (27,07) (N = 240)	Inhibitory TNF: 34* (14,0%) Inne leki biologiczne: 12* (4,9%) MTX: 209* (86,0%) csDMARDs inne niż MTX [^] : 131* (54,3%)	1,70	Leki przeciwmalaryczne: 45* (18,5%) Glikokortykosteroidy ^{^^} : 139* (57,4%) Leki obniżające stężenie lipidów: 28* (11,5%)
	PBO (N = 122)	49,7 (12,4)	17 (14%)*	88 (72,1%)	7,7 (0,2-28,0)	28,89 (15,90)	17,26 (10,74)	6,65 (bd.) ^{**}	93,0%	50,9	17,75 (24,96) (N = 121)	Inhibitory TNF: 24* (19,7%) Inne leki biologiczne: 10* (8,2%) MTX: 102*	1,81	Leki przeciwmalaryczne: 15* (12,3%) Glikokortykosteroidy 77* (63,1%) Leki obniżające stężenie

Badanie	Grupa	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała (%)	Średni czas trwania choroby (zakres) [lata]	Średnia liczba TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Średnia wartość DAS28(OB) (SD)	% chorych z DAS28(OB) > 5,1 (%)	Średnie OB (mm/h)	Średnie CRP (SD) [mg/l] (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba DMARDs bez odpowiedniej odpowiedzi/pacjenta	Leczenie współtowarzyszące
												(83,6%)		lipidów: 8* (6,6%)
												csDMARDs inne niż MTX: 74* (60,7%)		
Tanaka 2015	TOFA 5 mg (N = 52)	52,6 (11,6)	8 (15,4%)	bd.	11,0 (0,4-34,0)	18,58 (13,02)	15,31 (10,83)	6,41 (1,05)	bd.	bd.	35,61 (34,15)	bd.	bd.	bd.
	PBO (N = 52)	53,3 (11,4)	9 (17,3%)	bd.	6,4 (0,5-38,0)	15,10 (8,76)	11,96 (5,69)	5,83 (0,93)	bd.	bd.	24,01 (23,01)	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** średnia wartość wskaźnika DAS28(CRP) wyniosła w grupie TOFA 5 mg 5,68, a w grupie PBO 5,56;

*** w tym nieopisywana w raporcie grupa TOFA 10 mg;

w badaniu charakterystyki wyjściowe podano łącznie dla obu wyróżnionych grup placebo;

średnia wartość wskaźnika DAS28(CRP) wyniosła w grupie TOFA 5 mg 5,6, w grupie PBO 5,5, a w grupie ADA 5,4;

podano także, że niepowodzenie ≥ 1 inhibitora TNF stwierdzono u odpowiednio 4,1%, 8,5% i 7,5%;

^ dane dostępne dla 242 pacjentów w grupie TOFA 5 mg;

^^ dane dostępne dla 244 pacjentów w grupie TOFA 5 mg;

^^^ w próbie podano, że niepowodzenie terapii MTX i inhibitorami TNF wystąpiło u odpowiednio 16,4% i 16,9% chorych, samym MTX, bez inhibitorów TNF odpowiednio 77,0% i 80,0%, a samymi inhibitorami TNF, bez MTX odpowiednio 4,9% i 0%.

1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *ORAL Solo* ocenianą interwencją stanowił tofacetynyb w dawce 5 mg lub 10 mg (BID). Ponieważ druga dawka nie odpowiada zaleceniom charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*) w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dotyczące jedynie mniejszej dawki tofacetynybu. Pacjenci z grupy kontrolnej tej próby przez pierwsze 3 miesiące otrzymywali placebo, a następnie, przez kolejne 3 miesiące, tofacetynyb w dawce 5 lub 10 mg (w niniejszej analizie dla 6-miesięcznego okresu obserwacji opisano tylko tę grupę, w której nastąpiła zmiana na dawkę zalecaną w ChPL-u).

W próbie *Fleischmann 2012* i *Tanaka 2015* ocenie poddano następujące dawki tofacetynybu – 1, 3, 5, 10 i 15 mg (BID). Do niniejszej analizy wykorzystano, podobnie jak w badaniu opisanym wyżej, jedynie wyniki dla chorych, którzy otrzymywali lek w dawce 5 mg. Dodatkowo w badaniu *Fleischmann 2012* wyróżniono także chorych, którzy przez pierwsze 3 miesiące próby otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg, co umożliwiło przedstawienie wyników dla porównania tofacetynybu z tymże lekiem, obu w monoterapii (po 3 miesiącach pacjenci z tej grupy otrzymali tofacetynyb w dawce 5 mg). W próbie *Kremer 2009* także zastosowano inne dawki tofacetynybu (5, 15 i 30 mg BID), ale w niniejszej analizie przedstawiono dane tylko dla najmniejszej dawki, którą otrzymywali pacjenci.

W poniższej tabeli przedstawiono schematycznie interwencje stosowane w danych okresach obserwacji prób, które analizowano w niniejszym rozdziale.

Tabela 80. Graficzna prezentacja interwencji stosowanych w danych okresach obserwacji w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacetynybu w porównaniu z placebo i adalimumabem.

Badanie	Grupa	Okres obserwacji		
		0-1,5 miesiąca	1,5-3 miesięcy	6 miesięcy
<i>Fleischmann 2012</i>	TOFA 5 mg			
	PBO			chorzy, u których w 12. tygodniu nie stwierdzono ACR20
				chorzy, u których w 12. tygodniu stwierdzono ACR20
ADA			bez względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię ADA	
<i>Kremer 2012</i>	TOFA 5 mg			
	PBO			

Badanie	Grupa	Okres obserwacji		
		0-1,5 miesiąca	1,5-3 miesięcy	6 miesięcy
ORAL Solo	TOFA 5 mg			
	PBO			TOFA 10 mg (nieopisana w raporcie)
Tanaka 2015	TOFA 5 mg			
	PBO			

■ – TOFA 5 mg; ■ – PBO; ■ – ADA.

Szczegółowy opis stosowanych interwencji zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 81. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo i adalimumabem.

Badanie	Interwencja	Kontrola
<i>Fleischmann 2012</i>	<p>tofacytynib w dawce 5 mg (TOFA 5 mg), podawany doustnie dwa razy dziennie przez 6 miesięcy[^]</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie zabronione: induktory CYP3A, inhibitory CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, szczepionki zawierające żywe elementy, kortykosteroidy podawane domięśniowo i dożylnie leczenie dozwolone: leki przeciwmalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opioidy (w dawce ≤ 30 mg morfiny doustnej), acetaminofen (≤ 2,6 mg/dzień), doustne kortykosteroidy (w dawce ≤ 10 mg prednizonu lub jego ekwiwalentu na dzień), kortykosteroidy wewnątrzstawowe (w dawce skumulowanej odpowiadającej ≤ 40 mg metyloprednizolonu lub jego ekwiwalentu) w ≤ 2 stawach (nie mogły być podawane podczas lub między 6. tygodniem, a 12. tygodniem) 	<p>placebo (PBO) (pacjenci, u których w 12. tygodniu nie stwierdzono ACR20, rozpoczęli leczenie TOFA 5 mg)</p> <p>adalimumab (ADA) w dawce 40 mg, podawany podskórnie raz na tydzień przez 10 tygodni (wizyta początkowa, 2., 4., 6. i 10.); w 12. tygodniu pacjenci przechodzili na leczenie TOFA 5 mg (bez względu na odpowiedź na wcześniejszą terapię ADA)</p>
<i>Kremer 2009</i>	<p>tofacytynib w dawce 5 mg (TOFA 5 mg)^{^^}, podawany dwa razy dziennie przez 6 tygodni; modyfikacja dawki nie była dozwolona – pacjenci, którym przerwano terapię na 3 następujące po sobie dni lub łącznie na 5 dni, byli wycofywani z próby</p> <p>leczenie dozwolone: stabilne dawki: niesteroidowych leków przeciwzapalnych, selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 2, opioidów, acetaminofen i/lub doustnych kortykosteroidów (w dawce ≤ 10 mg prednizonu lub jego ekwiwalentu na dzień)</p>	<p>placebo (PBO), podawane przez 6 tygodni</p>
<i>ORAL Solo</i>	<p>tofacytynib w dawce 5 mg (TOFA 5 mg), podawany dwa razy dziennie przez 6 miesięcy^{^^^}</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie zabronione: leki modyfikujące przebieg choroby, leki zmniejszające miano limfocytów lub 	<p>placebo (PBO → TOFA 5 mg), podawane przez 3 miesiące, a następnie TOFA w dawce 5 mg dwa razy dziennie przez 3 miesiące</p> <p>placebo (PBO → TOFA 10 mg), podawane przez 3 miesiące, a następnie TOFA w dawce 10 mg dwa razy dziennie przez 3 miesiące</p>

Badanie	Interwencja	Kontrola
	środki alkilujące*	
	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie dozwolone: leki przeciwmalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy (w dawce równoważnej ≤ 10 mg prednizonu na dzień) i leki zmniejszające stężenie lipidów 	
Tanaka 2015	tofacytynib w dawce 5 mg (TOFA 5 mg), podawany doustnie dwa razy dziennie przez 3 miesiące [^]	placebo (PBO), podawane doustnie dwa razy dziennie przez 3 miesiące
	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie zabronione: leki modyfikujące przebieg choroby, induktory cytochromu P450 (CYP) 3A oraz inhibitory CYP3A4, 5 i 7 • leczenie dozwolone: stabilne dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych, selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2, glikokortykosteroidy (w dawce równoważnej ≤ 10 mg prednizonu na dzień), jeśli były one stosowane w stabilnych dawkach przez ≥ 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanych leków 	

[^] w badaniu wyróżniono także grupę TOFA 1 mg, 3 mg, 10 mg i 15 mg, które nie zostały opisane w niniejszej analizie jako niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*);

^{^^} w badaniu wyróżniono także grupę TOFA 15 mg i 30 mg, które nie zostały opisane w niniejszej analizie jako niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*);

^{^^^} w badaniu wyróżniono jeszcze grupę chorych, którzy otrzymywali lek w dawce 10 mg, jednak ponieważ dawka ta była niezgodna z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Xeljanz 2017*), nie została opisana w niniejszym raporcie;

* na podstawie kryteriów włączenia.

1.6.4. Skuteczność kliniczna – TOFA mono vs placebo

We wszystkich analizowanych badaniach podano, że ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę stosowanych leków. Ponieważ analizowane badania różniły się czasem obserwacji (od 1,5 miesiąca do 6 miesięcy), opisując ich rezultaty i przeprowadzając metaanalizę danych dla wyróżnionego we wszystkich analizowanych próbach punktu końcowego (ACR20) przyjęto okres obserwacji zgodny z jego podstawową definicją jako pierwszorzędowego punktu końcowego (podobny okres przyjęto także dla ACR50 i ACR70), natomiast dla pozostałych punktów przedstawiono wyniki z najdłuższych okresów obserwacji, umożliwiające porównanie tofacytynibu z placebo. Ponieważ w badaniu *Fleischmann 2012* pacjenci nieuzyskujący ACR20 w 12. tygodniu terapii mogli przejść na terapię TOFA 5 mg, dla próby tej wykorzystywano dane z okresu sprzed tej zmiany.

W tabeli poniżej zestawiono punkty końcowe i okresy obserwacji wykorzystane w analizie.

Tabela 82. Punkty końcowe i okresy obserwacji uwzględnione w ocenie efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo.

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji		
		0-1,5 miesiąca	1,5-3 miesiące	6 miesięcy
Fleischmann 2012	Główny	ACR20 (vs PBO)		
	Dodatkowe	ACR50, ACR70, HAQ-DI, klinicznie istotna poprawa HAQ-DI, DAS28(OB), DAS28(CRP), remisja wg DAS28(OB), ocena aktywności schorzenia przez chorych i badacza, liczba stawów bolesnych i obrzękniętych, jakość życia (wszystkie vs PBO)		
Kremer 2012	Główny	ACR20 (vs PBO)		
	Dodatkowe	ACR50, ACR70, HAQ-DI, klinicznie istotna poprawa HAQ-DI, DAS28(CRP), ocena aktywności schorzenia przez chorych i badacza, liczba stawów bolesnych i obrzękniętych, jakość życia (wszystkie vs PBO)		
ORAL Solo	Główny	ACR20 (vs PBO)		
	Dodatkowe	ACR50, ACR70, HAQ-DI, klinicznie istotna poprawa HAQ-DI, DAS28(OB), DAS28(CRP), remisja wg DAS28(OB), remisja wg DAS28(CRP), niska aktywność choroby wg DAS28(OB), niska aktywność choroby wg DAS28(CRP), ocena aktywności schorzenia przez chorych i badacza, liczba stawów bolesnych i obrzękniętych, jakość życia (wszystkie vs PBO)		ACR20, ACR50, ACR70, DAS28(OB), DAS28(CRP), remisja wg DAS28(OB), remisja wg DAS28(CRP), niska aktywność choroby wg DAS28(OB), niska aktywność choroby wg DAS28(CRP) (osobno w grupie kontynuującej TOFA 5 mg i przechodzącej z PBO na TOFA 5 mg)
Tanaka 2015	Główny	ACR20 (vs PBO)		
	Dodatkowe	ACR50, ACR70, HAQ-DI, klinicznie istotna poprawa HAQ-DI, DAS28(OB), remisja wg DAS28(OB), jakość życia (wszystkie vs PBO)		

1.6.4.1. Odpowiedź ACR20

Odsetek chorych uzyskujących co najmniej 20% poprawę w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (ACR20) stanowił główny punkt końcowy we wszystkich analizowanych badaniach (w trzech z nich oceniany w 12. tygodniu, natomiast w próbie *Kremer 2009* po 6 tygodniach). W badaniu *ORAL Solo* zdefiniowano go jako co najmniej 20% redukcję w wyjściowej liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów i co najmniej 20% redukcję w trzech lub więcej pozostałych elementach oceny ACR (ocena bólu przez pacjenta, poziom niepełnosprawności, stężenie białka C-reaktywnego, ogólna ocena choroby przez badacza, ogólna ocena choroby przez pacjenta). W próbie *Fleischmann 2012* w ocenie tej brano pod uwagę liczbę stawów bolesnych/obrzękniętych oraz wartość CRP, a w badaniu *Kremer 2009* dodatkowo analizowano do tego także HAQ-DI. Szczegółowe dane z prób zawiera tabela zamieszczona poniżej.

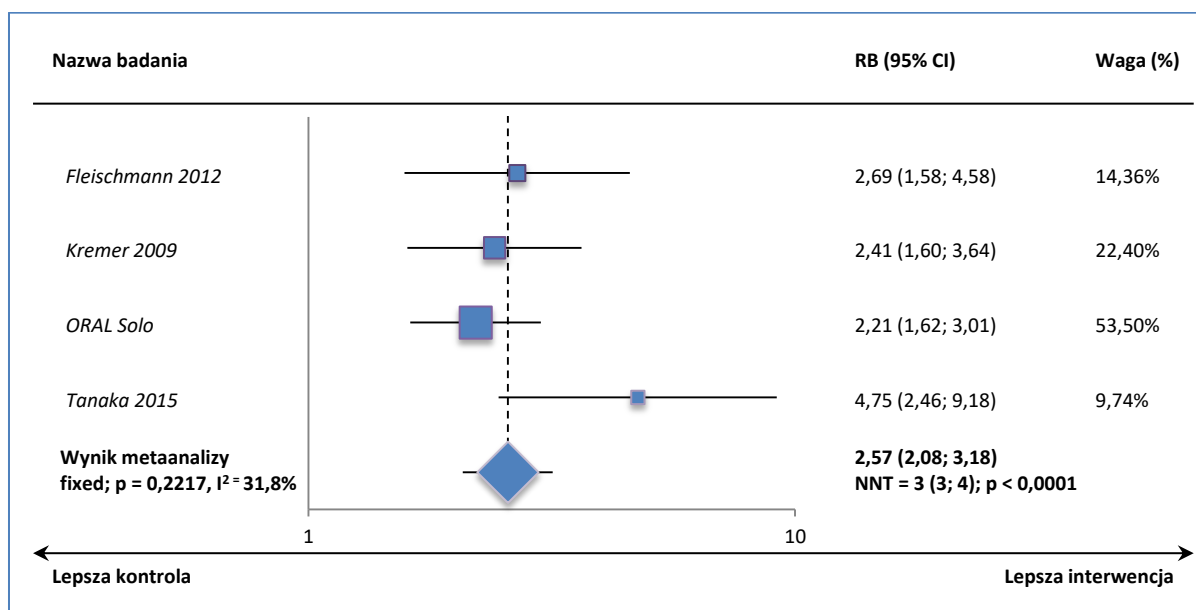
Tabela 83. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR20; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.

Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach Fleischmann 2012, ORAL Solo i Tanaka 2015 oraz 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009 (z definicji głównego punktu końcowego)						
Fleischmann 2012	49	29* (59,2%**) [#]	59	13* (22,0%**) [#]	2,69 (1,58; 4,58) p = 0,0003; p < 0,0001 [^]	0,37 (0,20; 0,55) NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001
Kremer 2009 ^{###}	61	43* (70,5%)	65	19* (29,2%)	2,41 (1,60; 3,64) p < 0,0001; p < 0,0001 [^]	0,41 (0,25; 0,57) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
ORAL Solo ^{^^^}	243	145* (59,8%)	122	33* (26,7%)	2,21 (1,62; 3,01) p < 0,0001; p < 0,001 [^]	0,33 (0,23; 0,43) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Tanaka 2015	52	38 (73,1%) ^{^^}	52	8 (15,4%)	4,75 (2,46; 9,18) p < 0,0001	0,58 (0,42; 0,73) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001
Okres obserwacji: 6 miesięcy (po cross-over w grupie PBO)						
ORAL Solo	TOFA 5 mg		PBO → TOFA 5 mg			
	N	n (%)	N	n (%)		
	243	170* (69,9%***)	61	36* (59,4%***)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 ** dla 6-miesięcznego okresu obserwacji odsetki te wyniosły odpowiednio 51,0% vs 25,4%, a obliczone RB = 2,01 (95% CI: 1,20; 3,36), p = 0,0082;
 *** dane odczytano z wykresu;
 # autorzy badania zaznaczyli, że wyniki zarówno po 3 i 6 miesiącach wyniki były istotne także dla analizy LOCF oraz, że istotnie większa częstość uzyskiwania ACR20 względem placebo wystąpiła po 2 tygodniach leczenia;
 ### autorzy próby zaznaczyli, że istotnie większa częstość uzyskiwania ACR20 względem placebo wystąpiła po 4 tygodniach leczenia
 ^ wartość podana w publikacji;
 ^^ dane z użyciem metody LOCF, w przypadku metody NRI 20% poprawę osiągnęło 37 (71,2%) chorych; autorzy próby zaznaczyli, że istotnie większa częstość uzyskiwania ACR20 względem placebo wystąpiła po 2 tygodniach leczenia;
 ^^^ autorzy badania zaznaczyli, że wyniki analizy z użyciem LCOF były spójne z analizą z wykorzystaniem imputacji NRI.

We wszystkich analizowanych próbach odsetek chorych uzyskujących co najmniej 20% poprawę w redukcji objawów choroby był większy podczas leczenia tofacytynibem – w badaniach Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo prawdopodobieństwo osiągnięcia takiej poprawy było ponad 2-krotnie, a w próbie Tanaka 2015 blisko 5-krotnie większe niż w grupie placebo. Wyniki te potwierdziła przeprowadzona metaanaliza (jej wynik prezentuje wykres poniżej) – prawdopodobieństwo uzyskania 20% poprawy w przebiegu RZS było znamienne, ponad 2-krotnie większe podczas terapii tofacytynibem w dawce 5 mg przez okres 1,5-3 miesięcy niż dla grupy placebo, RB = 2,57 (95% CI: 2,08; 3,18), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001. Ponadto w próbie ORAL Solo zaobserwowano, że kolejne 3 miesiące leczenia skutkowało dalszym zwiększeniem odsetka pacjentów z co najmniej 20% poprawą w przebiegu choroby (do 69,9%), a chorzy, u których terapię tofacytynibem włączono po wcześniejszym placebo, po 3 miesiącach leczenia uzyskali podobne wyniki jak pacjenci leczeni nim przez pierwsze trzy miesiące próby (odpowiednio 59,4% vs 59,8%).

Wykres 66. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



1.6.4.2. Odpowiedź ACR50

We wszystkich analizowanych próbach przedstawiono także informacje o odsetku pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% redukcję objawów choroby (ACR50). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 84. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR50; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.

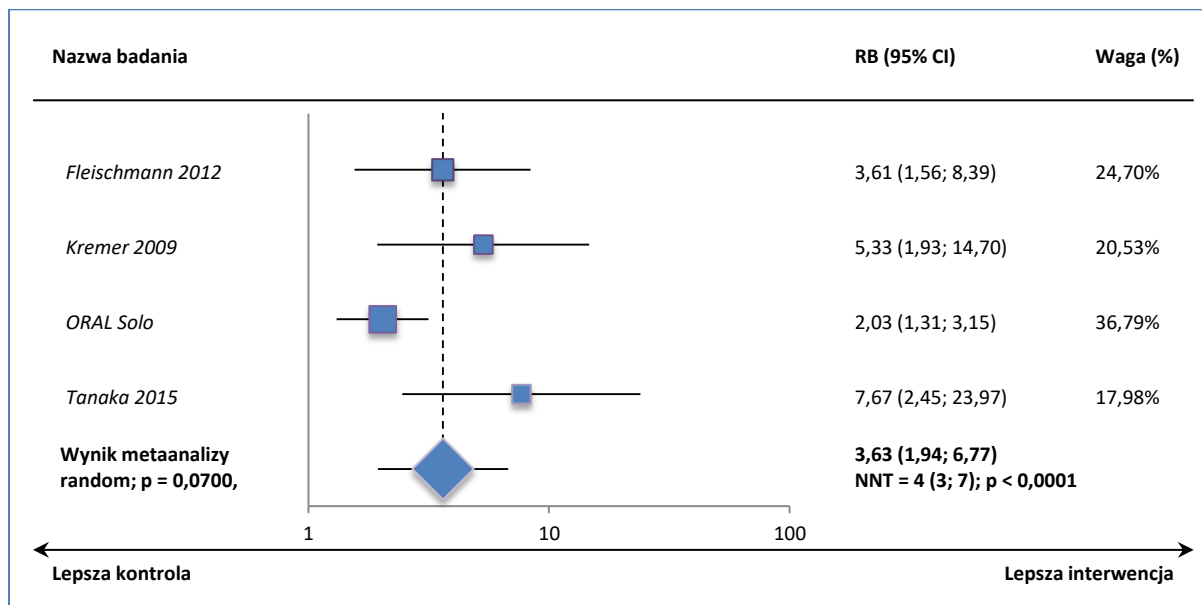
Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach Fleischmann 2012, ORAL Solo i Tanaka 2015, 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009						
Fleischmann 2012	49	18* (36,7%**) [#]	59	6* (10,2%**) [#]	3,61 (1,56; 8,39) p = 0,0028; p < 0,001 ^{^^}	0,27 (0,11; 0,42) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0008
Kremer 2009	61	20* (32,2% [^])	65	4* (5,6% [^])	5,33 (1,93; 14,70) p = 0,0012; p < 0,001 ^{^^}	0,27 (0,13; 0,40) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001
ORAL Solo	243	81* (33,5% [^])	122	20* (16,0% [^])	2,03 (1,31; 3,15) p = 0,0015; p < 0,001 ^{^^}	0,17 (0,08; 0,26) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0002
Tanaka 2015	52	23* (44,1% [^])	52	3* (6,4% [^])	7,67 (2,45; 23,97) p = 0,0005; p < 0,05 ^{^^}	0,38 (0,24; 0,53) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
Okres obserwacji: 6 miesięcy (po cross-over w grupie PBO)						
ORAL Solo	TOFA 5 mg		PBO → TOFA 5 mg			
	N	n (%)	N	n (%)		
	243	104* (43,0% [^])	61	22* (35,6% [^])		

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ** dla 6-miesięcznego okresu obserwacji odsetki te wyniosły odpowiednio 34,7% vs 10,2%, a obliczone RB = 3,41 (95% CI: 1,46; 7,98), p = 0,0047;
- # autorzy badania zaznaczyli, że wyniki te były zgodne z analizą LOCF;
- ^ dane odczytano z wykresu;
- ^^ wartość podana w publikacji.

Odsetek chorych uzyskujących co najmniej 50% poprawę był w próbach istotnie wyższy w grupach stosujących tofacytynib (36,7%, 32,2%, 33,5% i 44,1%, odpowiednio *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009*, *ORAL Solo* i *Tanaka 2015*) niż w grupach kontrolnych (10,2%, 5,6%, 16,0% i 6,4%). Dane dla 6-miesięcznego okresu obserwacji z badania *ORAL Solo* pokazują, że odsetek chorych uzyskujących co 50% redukcję objawów wzrósł (43,0%), a w grupie, która była wcześniej leczona placebo, po 3 miesiącach terapii tofacytynibem ACR50 uzyskał zbliżony odsetek pacjentów (35,6%), co w pierwszych trzech miesiącach terapii w grupie stale otrzymującej ten lek (33,5%).

Metaanaliza danych potwierdziła wnioskowanie z pojedynczych badań – prawdopodobieństwo uzyskania 50% poprawy w przebiegu RZS było znamienne większe podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do placebo, RB = 3,63 (95% CI: 1,94; 6,77), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), p < 0,0001.

Wykres 67. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



1.6.4.3. Odpowiedź ACR70

W poniższej tabeli zebrano dane na temat liczby i odsetka chorych, którzy w badaniach *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009*, *ORAL Solo* i *Tanaka 2015* uzyskali co najmniej 70% poprawę przebiegu choroby (ACR70).

Tabela 85. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR70; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.

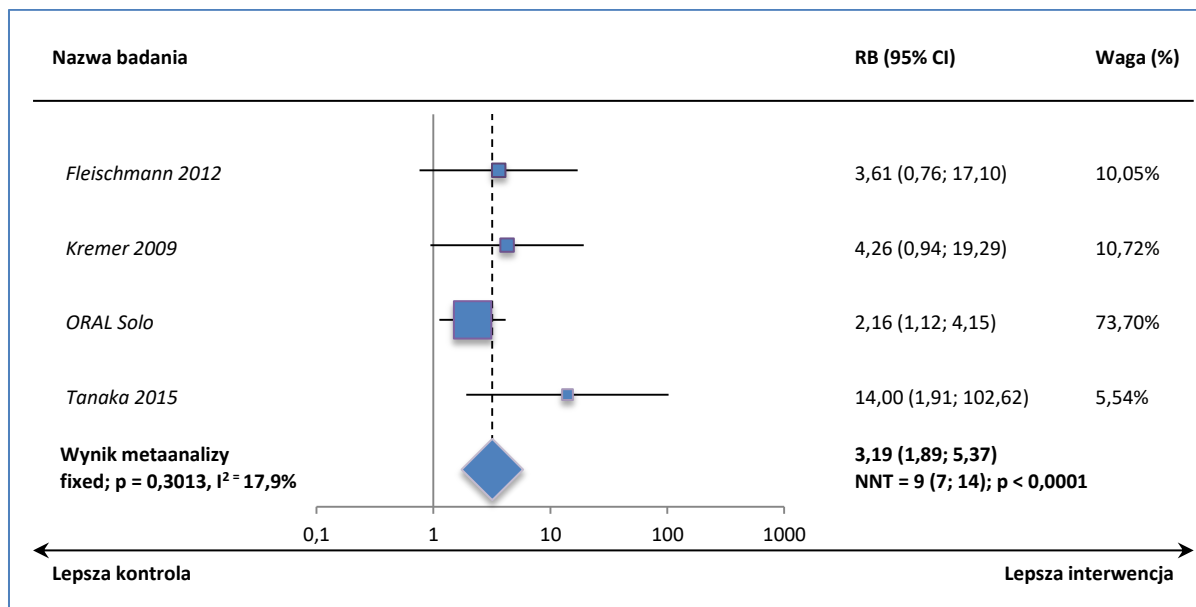
Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach Fleischmann 2012, ORAL Solo i Tanaka 2015, 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009						
<i>Fleischmann 2012</i>	49	6* (12,2%**) [#]	59	2* (3,4%**) [#]	3,61 (0,76; 17,10), p = 0,1054; NS	0,09 (-0,01; 0,19) p = 0,0912
<i>Kremer 2009</i>	61	8* (12,8%^)	65	2* (2,8%^)	4,26 (0,94; 19,29) p = 0,0598; p < 0,05^	0,10 (0,01; 0,19) p = 0,0374
<i>ORAL Solo</i>	243	43* (17,5%^)	122	10* (8,6%^)	2,16 (1,12; 4,15) p = 0,0209 ; p < 0,01^^	0,09 (0,03; 0,16) NNT = 11 (7; 38) p = 0,0065
<i>Tanaka 2015</i>	52	14* (26,3%^)	52	1* (1,4%^)	14,00 (1,91; 102,62) p = 0,0094 ; p < 0,05^^	0,25 (0,12; 0,38) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0001
Okres obserwacji: 6 miesięcy (po cross-over w grupie PBO)						
<i>ORAL Solo</i>	TOFA 5 mg		PBO → TOFA 5 mg			
	N	n (%)	N	n (%)		
	243	58* (23,7%^)	61	13* (21,6%^)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 ** dla 6-miesięcznego okresu obserwacji odsetki te wyniosły odpowiednio 20,4% vs 6,8%, a obliczone RB = 3,01 (95% CI: 1,01; 9,01) p = 0,0487;
 # autorzy badania zaznaczyli, że wyniki te były zgodne z analizą LOCF;
 ^ dane odczytano z wykresu;
 ^^ wartość podana w publikacji.

W dwóch analizowanych badaniach 70% poprawę w przebiegu choroby zaobserwowano u znacznie większego odsetka pacjentów, którzy otrzymywali tofacytynib przez okres 3 miesięcy w porównaniu z grupą kontrolną (17,5% vs 8,6% w badaniu *ORAL Solo* i 26,3% vs 1,4% w próbie *Tanaka 2015*). Na podstawie danych z publikacji istotnych różnic nie stwierdzono w próbie *Kremer 2009*, jednak należy zaznaczyć, że badacze ocenili te różnice jako znamienne (p < 0,05). W badaniu *ORAL Solo* odnotowano również, że podczas kolejnych trzech miesięcy terapią TOFA odsetek chorych uzyskujących ACR70 wzrósł do 23,7%. Podobną wartość (21,6%) uzyskali także pacjenci, u których leczenie tofacytynibem rozpoczęto po 3 miesiącach wcześniejszego stosowania placebo.

Przeprowadzona metaanaliza danych wykazała, że prawdopodobieństwo osiągnięcia ACR70 było istotnie, około 3-krotnie większe wśród chorych leczonych tofacytynibem w odniesieniu do pacjentów bez takiej terapii – RB = 3,19 (95% CI: 1,89; 5,37), NNT = 9 (95% CI: 7; 14), p < 0,0001.

Wykres 68. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR70; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



1.6.4.4. Ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI

Wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza HAQ (HAQ-DI) jest narzędziem służącym do oceny stopnia upośledzenia fizycznego u chorych z RZS. Wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność pacjenta. Dane pozyskane z wszystkich analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Wynik oceny niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.

Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach Fleischmann 2012, ORAL Solo i Tanaka 2015, 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009							
Fleischmann 2012	46	1,40 (0,70*)‡	-0,51 (0,54*)#	45	1,54 (0,69*)‡	-0,25 (0,54*)#	-0,26 (-0,48; -0,04) p = 0,0217; p ≤ 0,05**
Kremer 2009	54	1,7 (0,6)###	-0,6 (0,7)	50	1,7 (0,6)###	-0,3 (0,5)	-0,30 (-0,54; -0,06) p = 0,0125
ORAL Solo^	243	1,53 (0,66)	-0,50 (0,47*)†	122	1,53 (0,65)	-0,19 (0,55*)†	-0,31 (-0,42; 0,20) p < 0,0001;

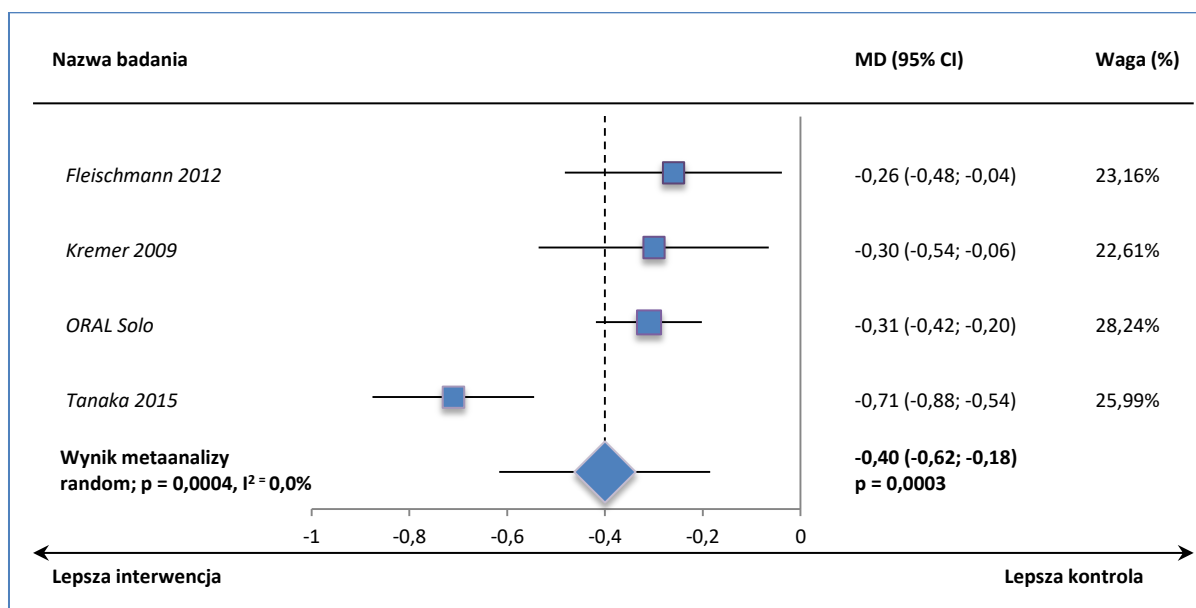
Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
<i>Tanaka 2015</i>	52	1,50 (0,69)	-0,54 (0,43 ^{†^*})	52	1,21 (0,69)	0,17 (0,43 ^{†^*})	-0,71 (-0,88; -0,54) p < 0,0001; p < 0,05**

p < 0,001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 ** wartość podana w publikacji;
 ‡ odpowiednio dla N = 49 i N = 58;
 # w badaniu podano także dane dla 6-miesięcznego okresu obserwacji, jednak dane te były niewystarczające do przeprowadzenia obliczeń oraz nie przedstawiono informacji o zmianie w grupie TOFA 5 mg;
 ## odpowiednio dla N = 60 i N = 62;
 ^ dane z publikacji *Strand 2015a*;
 ^^ w publikacji *Strand 2015a* podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg zmiana wyniosła -0,62 (SE: 0,03), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo -0,43 (SE: 0,07);
 † dane odczytano z wykresu.

We wszystkich analizowanych próbach odnotowano istotnie większą poprawę wyniku HAQ-DI w grupie tofacytynibu w porównaniu do placebo. Obserwacje te potwierdziła metaanaliza dostępnych danych, która dowiodła, że niepełnosprawność pacjentów została znamienne bardziej zmniejszona podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej, WMD = -0,40 (95% CI: -0,62; -0,18), p = 0,0003.

Wykres 69. Średnia ważona różnica zmian oceny niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



1.6.4.4.1. Odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę HAQ-DI

We wszystkich włączonych badaniach podano także informacje na temat odsetka chorych uzyskujących minimalną klinicznie istotną zmianę wyniku kwestionariusza HAQ-DI. W próbach *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009* i *Tanaka 2015* zdefiniowano ją jak redukcję o $\geq 0,22$ punktu (w drugim badaniu podano także dane dla redukcji o $\geq 0,3$, $0,5$ i $0,8$ punktu), z kolei w badaniu *ORAL Solo* przyjęto bardziej restrykcyjne kryterium i za istotną zmianę uznano redukcję o $\geq 0,3$ punktu. Dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 87. Liczba i odsetek chorych uzyskujących minimalnie klinicznie istotną poprawę HAQ-DI; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.

Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Redukcja o $\geq 0,22$ punktu						
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach <i>Fleischmann 2012</i> i <i>Tanaka 2015</i>, 1,5 miesiąca w próbie <i>Kremer 2009</i>						
<i>Fleischmann 2012</i>	46 [^]	21* (44,9%)	45 [^]	9* (19,0%)	2,28 (1,18; 4,43) p = 0,0148	0,26 (0,07; 0,44) NNT = 4 (3; 15) p = 0,0067
<i>Kremer 2009</i> ^{^^}	54 [^]	37* (68,52%)	50 [^]	29* (57,45%)	1,18 (0,88; 1,59) p = 0,2717	0,11 (-0,08; 0,29) p = 0,2640
<i>ORAL Solo</i>	243	148* (60,8%)	122	53* (43,1%)	1,40 (1,12; 1,76) p = 0,0034; p < 0,05**	0,17 (0,07; 0,28) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0014
<i>Tanaka 2015</i>	50	37 (74,0%)	48	10 (20,8%)	3,55 (2,00; 6,32) p < 0,0001; p < 0,01**	0,53 (0,36; 0,70) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001
Redukcja o $\geq 0,3$ punktu						
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniu <i>ORAL Solo</i>, 1,5 miesiąca w próbie <i>Kremer 2009</i>						
<i>Kremer 2009</i> ^{^^}	54 [^]	31* (57,41%)	50 [^]	18* (36,17%)	1,59 (1,03; 2,46) p = 0,0356; p = 0,03**	0,21 (0,03; 0,40) NNT = 5 (3; 38) p = 0,0251
<i>ORAL Solo</i> ^{^^^}	243	129* (52,9%)	122	39* (31,7%)	1,66 (1,25; 2,21) p = 0,0005; p < 0,001**	0,21 (0,11; 0,32) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001
Redukcja o $\geq 0,5$ punktu						
Okres obserwacji: 1,5 miesiąca w próbie <i>Kremer 2009</i>						
<i>Kremer 2009</i> ^{^^}	54 [^]	25* (46,30%)	50 [^]	15* (29,79%)	1,54 (0,93; 2,57) p = 0,0965	0,16 (-0,02; 0,35) p = 0,0824

Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Redukcja o $\geq 0,8$ punktu						
Okres obserwacji: 1,5 miesiąca w próbie <i>Kremer 2009</i>						
<i>Kremer 2009</i> ^{^^}	54 [^]	19* (35,19%)	50 [^]	4* (8,51%)	4,40 (1,61; 12,04) p = 0,0039; p < 0,001**	0,27 (0,12; 0,42) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0003

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji;

*** dane z publikacji *Strand 2015a*;

[^] przyjęto liczebność podaną w publikacjach dla zmian wartości oceny niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI;

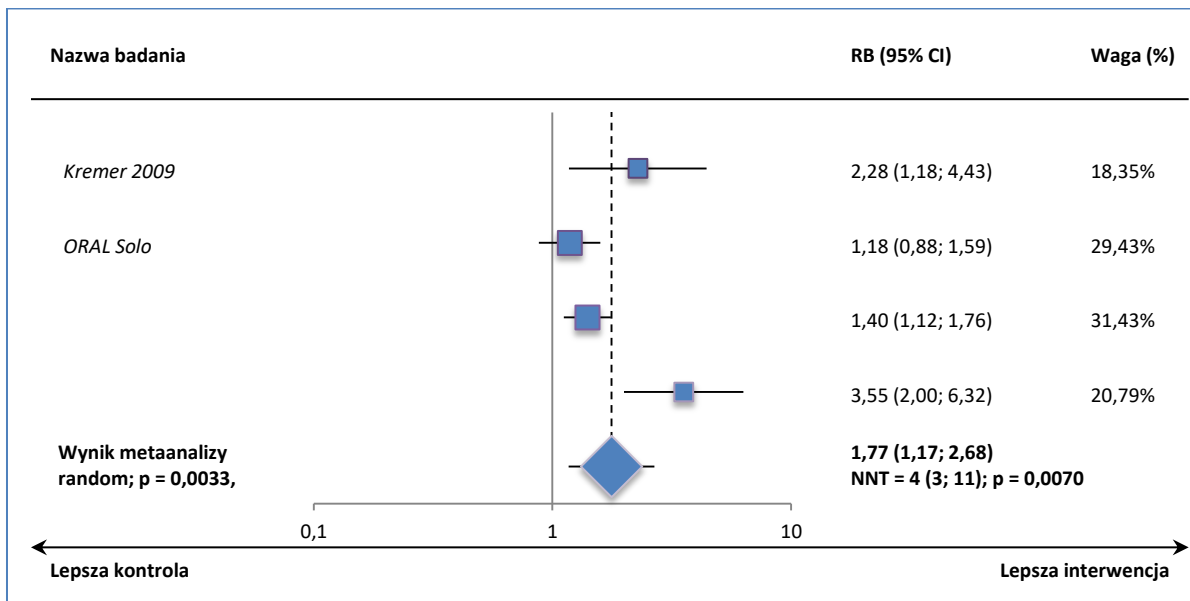
^{^^} dane z publikacji *Coombs 2010*;

^{^^^} w publikacji *Strand 2015a* podano także, że wartości HAQ-DI w zakresie normy ($\leq 0,5$) w 3 miesiącu uzyskiwało 67/238 (28,2%) chorych z grupy TOFA 5 mg i 20/109 (18,4%) pacjentów z grupy PBO, $p \leq 0,05$.

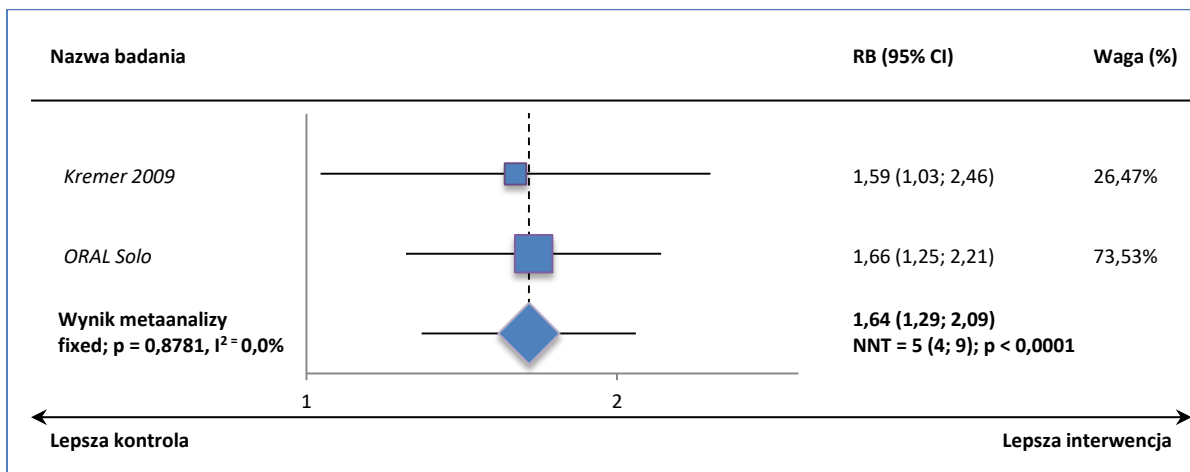
W trzech zastosowanych w badaniach definicjach klinicznie istotnej poprawy wyniku kwestionariusza HAQ-DI znamienne częściej oceniany parametr uzyskiwali pacjenci leczeni tofacytynibem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej – dla redukcji o $\geq 0,22$ punktu 44,9% vs 19,0%, 60,8% vs 43,1% i 74,0% vs 20,8% (odpowiednio badania *Fleischmann 2012*, *ORAL Solo* i *Tanaka 2015*), dla redukcji o $\geq 0,3$ punktu 57,41% vs 36,17% i 52,9% vs 31,7% (odpowiednio próby *Kremer 2009* i *ORAL Solo*), dla redukcji o $\geq 0,8$ punktu 35,19% vs 8,51% (*Kremer 2009*). Brak znamienych różnic między wyróżnionymi grupami stwierdzono w przypadku zmniejszenia wyniku opisywanego kwestionariusza o co najmniej 0,22 i 0,5 punktu jedynie w próbie *Kremer 2009*.

Przeprowadzone metaanalizy wykazały, że prawdopodobieństwo uzyskiwania poprawy wyniku analizowanego kwestionariusza było istotnie większe dla chorych otrzymujących tofacytynib w porównaniu do pacjentów z grupy placebo tylko dla redukcji o $\geq 0,3$ punktu, RB = 1,64 (95% CI: 1,29; 2,09), NNT = 5 (95% CI: 4; 9), $p < 0,0001$. Podobnie było w przypadku zmniejszenia punktacji ocenianego kwestionariusza o co najmniej 0,22 punktu – RB = 1,77 (95% CI: 1,17; 2,68), NNT = 4 (95% CI: 3; 11), $p = 0,0070$.

Wykres 70. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($\geq 0,22$ punktu); TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



Wykres 71. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($\geq 0,3$ punktu); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



1.6.4.5. Ocena aktywności choroby

1.6.4.5.1. Wskaźnik aktywności choroby DAS28

Wskaźnik aktywności choroby (ang. *Disease Activity Score*, DAS) jest narzędziem służącym do oceny stopnia aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. Wskaźnik ten występuje w kilku wariantach, z których najczęściej spotykane to DAS28 (wskaźnik obliczony na podstawie oceny 28 stawów). Wskaźnik może być wyliczony z wykorzystaniem wartości OB lub wartości stężenia CRP (białka c-reaktywnego). Wyższy wynik oznacza większą aktywność choroby.

Informacje na temat zmiany wartości wskaźnika aktywności choroby DAS28 w oparciu o wartość OB lub stężenie CRP odnaleziono we wszystkich próbach uwzględnionych w analizie. Dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 88. Wskaźnik aktywności choroby DAS28(OB) lub DAS28(CRP); TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.

Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
DAS28(OB)							
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach Fleischmann 2012, ORAL Solo i Tanaka 2015							
<i>Fleischmann 2012</i>	49	6,6 (bd.)	-2,19 (bd.)***	59	6,6 (bd.)	-1,21 (bd.)***	-0,98; p < 0,0001**
<i>ORAL Solo</i>	226	6,7 (0,93) N = 236	-2,0 (1,35*)#	103	6,7 (0,93) N = 115	-1,1 (1,32*)#	-0,90 (95% CI: -1,21; -0,59); p < 0,001**
<i>Tanaka 2015</i>	52	6,41 (1,05)	-2,24 (0,94*)^	52	5,83 (0,93)	-0,15 (0,94*)^	-2,09 (95% CI: -2,45; -1,73); p < 0,01**
DAS28(CRP)							
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach Fleischmann 2012 i ORAL Solo, 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009							
<i>Fleischmann 2012</i>	43	5,6 (bd.)	-1,89 (1,11*)^^	44	5,6 (bd.)	-0,86 (1,06*)^^	-1,03 (-1,49; -0,57); p < 0,0001; p < 0,0001**
<i>Kremer 2009</i>	61	6,2 (bd.)	-2,0* (bd.)	65	6,0 (bd.)	-1,2* (bd.)	-0,8; bd.
<i>ORAL Solo</i>	236	5,7 (0,90) N = 239	-1,8 (1,08*)###	121	5,6 (0,85) N = 108	-0,8 (1,14*)###	-1,00 (95% CI: -1,24; -0,76); p < 0,001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji;

*** w 24. tygodniu zmiany wyniosły odpowiednio: -2,35 i -1,43, p < 0,01;

w publikacji podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg zmiana wyniosła -2,4 (SE: 0,09), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo -2,3 (SE: 0,18);

w publikacji podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg zmiana wyniosła -2,2 (SE: 0,08), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo -2,0 (SE: 0,16);

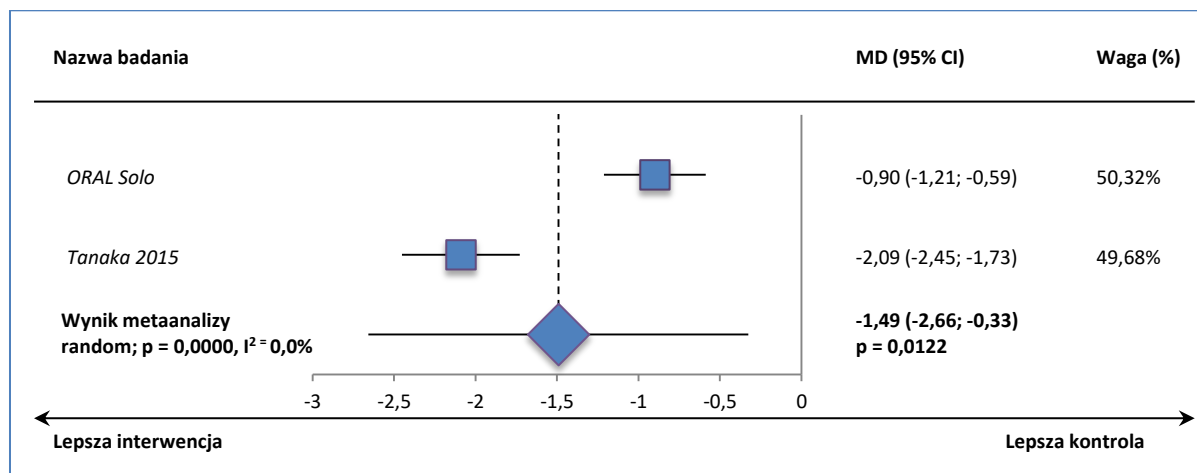
^ dane odczytano z wykresu;

^^ w 24. tygodniu zmiana i SE wyniosły odpowiednio: -2,24 (0,19) i -1,20 (0,20) dla liczebności grup 28 i 20 chorych, p ≤ 0,05.

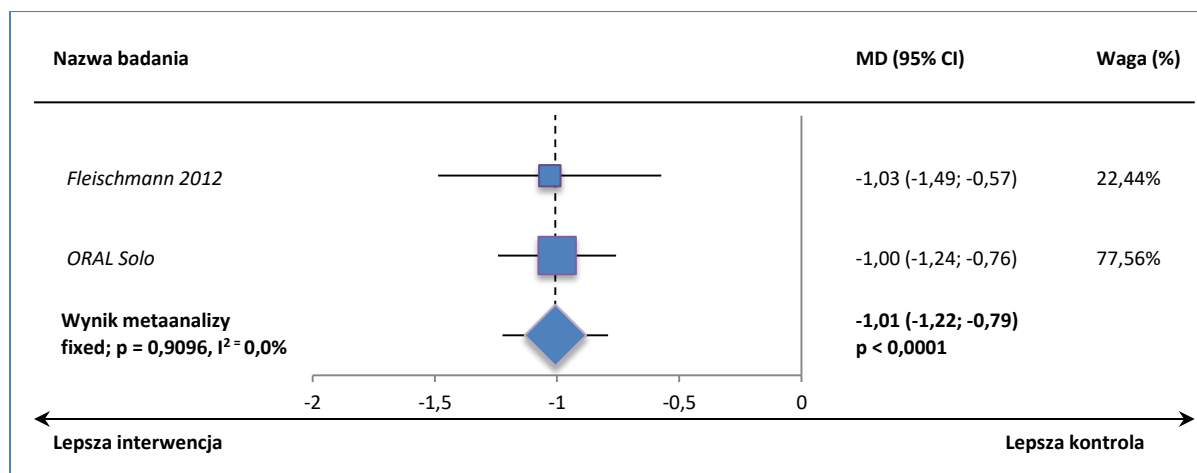
W przypadku większości badań obserwowano poprawę wyniku DAS28 (zarówno w oparciu o wartość OB, jak i stężenia CRP) wobec wartości wyjściowej w grupie chorych otrzymujących tofacytynib i była ona znamienne większa niż w przypadku grupy kontrolnej. Tylko w próbie *Kramer 2009* nie podano informacji na temat istotności statystycznej różnicy widocznej między analizowanymi grupami.

Metaanalizy wykonane w oparciu dostępne dane potwierdziły, że podczas terapii tofacytynibem następuje istotnie większa redukcja aktywności choroby według wskaźnika DAS28 (na podstawie wartości OB, jak i stężenia CRP) niż w przypadku braku takiej terapii. Redukcja ta była o blisko 1,5 punktu większa dla oceny DAS28(OB) i o około 1 punkt większa dla oceny DAS28(CRP), odpowiednio WMD = -1,49 (95% CI: -2,66; -0,33), $p = 0,0122$ i MD = -1,01 (95% CI: -1,22; -0,79), $p < 0,0001$.

Wykres 72. Średnia ważona różnica zmian wskaźnika aktywności choroby DAS28(OB); TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo i Tanaka 2015.



Wykres 73. Średnia ważona różnica zmian wskaźnika aktywności choroby DAS28(CRP); TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012 i ORAL Solo.



1.6.4.5.1.1. Odsetek chorych uzyskujących remisję choroby

Informacje o odsetku chorych uzyskujących remisję choroby, którą w badaniach określano jako wynik wskaźnika aktywności choroby DAS28 < 2,6 punktu (albo w oparciu o wartość OB albo o stężenie CRP), prezentuje tabela poniżej.

Tabela 89. Liczba i odsetek chorych uzyskujących remisję choroby; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, ORAL Solo i Tanaka 2015.

Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
DAS28(OB) < 2,6 punktu						
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach Fleischmann 2012, ORAL Solo i Tanaka 2015						
<i>Fleischmann 2012</i>	48	6* (12,4%) ^{^^}	56	2* (3,4%) ^{^^}	3,50 (0,74; 16,54) p = 0,1139	0,09 (-0,02; 0,19) p = 0,0970
<i>ORAL Solo</i>	232	13* (5,6%) [†]	114	5* (4,4%) [†]	1,28 (0,47; 3,50) p = 0,6334; p = 0,62**	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6179
<i>Tanaka 2015</i>	52	8* (15,8%) [^]	52	0* (0,0%) [^]	17,00 (1,01; 287,11) p = 0,0495; p < 0,05**	0,15 (0,05; 0,26) NNT = 7 (4; 20) p = 0,0032
DAS28(CRP) < 2,6 punktu^{^^^}						
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniu ORAL Solo, 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009						
<i>ORAL Solo</i>	241	45* (18,7%) [‡]	120	6* (5,0%) [‡]	3,73 (1,64; 8,51) p = 0,0017; p < 0,001**	0,14 (0,07; 0,20) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji;

‡ w publikacji podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg odsetek wyniósł 26,6%, a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 16,7%;

[^] dane odczytano z wykresu;

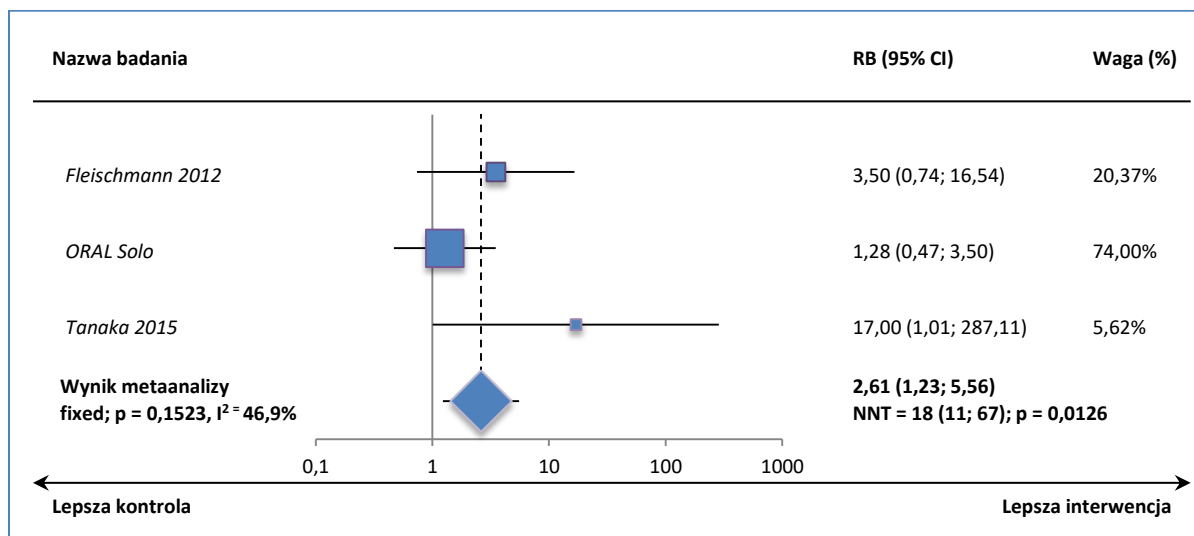
^{^^} w 24. tygodniu odsetki wyniosły 12,5% i 3,6%;

^{^^^} w badaniu *Fleischmann 2012* zaznaczono, że odsetki remisji oceniane z użyciem DAS28(CRP) wykazywały podobny trend, co z wykorzystaniem DAS28(OB);

[†] w publikacji podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg odsetek wyniósł 9,8%, a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 6,9%.

Tylko w próbie *Tanaka 2015* odnotowano, że istotnie większy odsetek chorych uzyskiwał remisję choroby w oparciu o wskaźnik DAS28(OB) w grupie tofacetynybu w porównaniu do placebo, odpowiednio 15,8% vs 0%. Metaanaliza danych z 3 prób także wskazuje, że remisja choroby wg oceny DAS28(OB) jest znamienne częściej uzyskiwana przez pacjentów z grupy tofacetynybu, RB = 2,61 (95% CI: 1,23; 5,56), NNT = 18 (95% CI: 11; 67), p = 0,0126. Również ocena za pomocą DAS28(CRP) przeprowadzona w badaniu *ORAL Solo* wskazuje, że prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji choroby jest znamienne, blisko 4-krotnie większe podczas terapii tofacetynybem w porównaniu do placebo, RB = 3,73 (95% CI: 1,64; 8,51), NNT = 8 (95% CI: 6; 14), p = 0,0017.

Wykres 74. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby (DAS28[OB] < 2,6 punktu); TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, ORAL Solo i Tanaka 2015.



1.6.4.5.1.2. Odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby

W badaniu *ORAL Solo* podano także informacje na temat częstości występowania niskiej aktywności choroby, definiowanej jako wynik DAS28 (w oparciu o wartość OB lub stężenie CRP) < 3,2 punktu. Dane zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 90. Liczba i odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby; TOFA mono vs placebo; badanie *ORAL Solo*.

Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
DAS28(OB) < 3,2 punktu						
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach <i>ORAL Solo</i>						
<i>ORAL Solo</i>	232	29* (12,5%) [^]	114	6* (5,3%) [^]	2,38 (1,02; 5,56) p = 0,0461; p ≤ 0,05**	0,07 (0,01; 0,13) NNT = 14 (8; 76) p = 0,0164
DAS28(CRP) < 3,2 punktu						
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniu <i>ORAL Solo</i>						
<i>ORAL Solo</i>	241	68* (28,2%) ^{^^}	120	8* (6,7%) ^{^^}	4,23 (2,10; 8,52) p < 0,0001; p < 0,001**	0,22 (0,14; 0,29) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji;

[^] w publikacji podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg odsetek wyniósł 22,0%, a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 15,5%;

^{^^} w publikacji podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg odsetek wyniósł 43,6%, a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 33,3%.

Dla obu metod wyznaczania wartości wskaźnika DAS28 (na podstawie wartości OB lub stężenia CRP) pacjenci leczeni tofacytynibem istotnie częściej uzyskiwali niską aktywność choroby niż chorzy z gru-

py kontrolnej. Prawdopodobieństwo osiągnięcia wyniku DAS28 < 3,2 punktu było ponad 2-krotnie większe dla obliczeń opartych na wartości OB i ponad 4-krotnie większe dla obliczeń z użyciem stężenia CRP, odpowiednio RB = 2,38 (95% CI: 1,02; 5,56), NNT = 14 (95% CI: 8; 76), p = 0,0461 i RB = 4,23 (95% CI: 2,10; 8,52), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001.

1.6.4.5.2. Ocena aktywności choroby przez badacza (VAS)

W trzech badaniach (*Fleischmann 2012*, *Kremer 2009* i *ORAL Solo*) podano informację o ocenie aktywności choroby przy wykorzystaniu wzrokowej skali analogowej (VAS, z ang. *visual analog scale*), którą przeprowadzali badacze. Pozyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

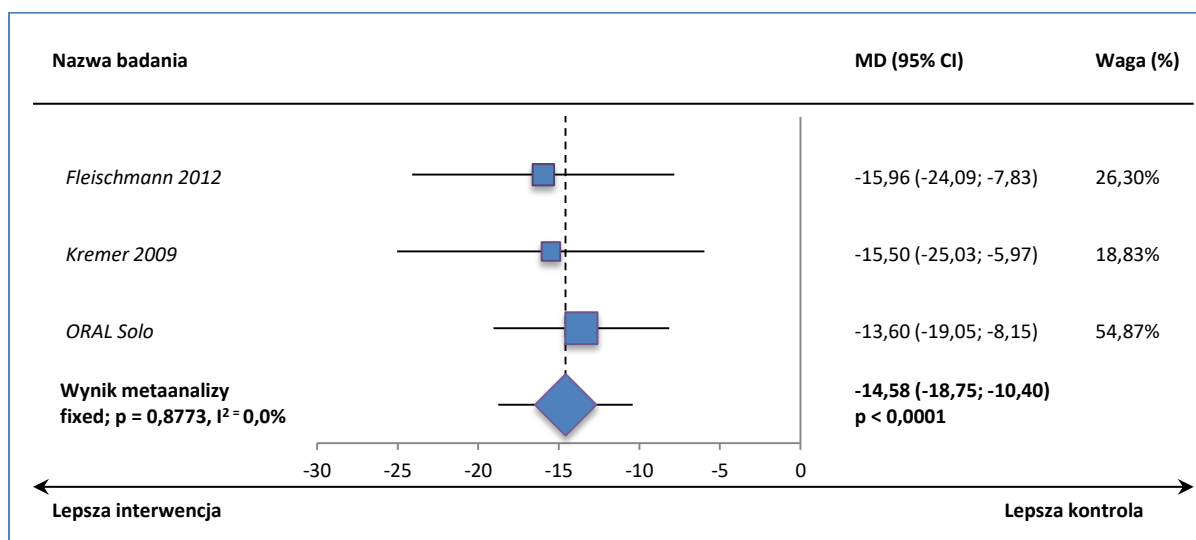
Tabela 91. Zmiana aktywności choroby, ocena VAS przez badacza; TOFA mono vs placebo; badania *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009* i *ORAL Solo*.

Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach <i>Fleischmann 2012</i> i <i>ORAL Solo</i>, 1,5 miesiąca w badaniu <i>Kremer 2009</i>							
<i>Fleischmann 2012</i>	45	65,85 (13,89*) N = 48	-35,56 (20,19*)	46	63,02 (18,74*) N = 59	-19,60 (19,40*)	-15,96 (-24,09; -7,83) p = 0,0001
<i>Kremer 2009</i>	55	68,7 (16,5) N = 60	-37,9 (22,6)	50	67,6 (16,2) n = 64	-22,4 (27,2)	-15,50 (-25,03; -5,97) p = 0,0014
<i>ORAL Solo</i>	237	61,46 (16,93) N = 240	-32,12 (23,29)	109	62,22 (16,85) N = 122	-18,52 (25,52)	-13,60 (-19,05; -8,15) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich analizowanych próbach badacze ocenili, że aktywność choroby mierzona za pomocą skali VAS uległa istotnie większej redukcji podczas terapii tofacetynybem w odniesieniu do placebo – zmiana ta była większa o około 14-16 punktów w skali VAS. Obserwacje te potwierdziła ilościowa synteza wyników - średnia ważona różnica wyniosła -14,58 (95% CI: -18,75; -10,40) i była to wartość znamienna statystycznie (p < 0,0001).

Wykres 75. Średnia ważona różnica zmian aktywności choroby, ocena VAS przez badacza; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.



1.6.4.5.3. Ocena aktywności choroby przez pacjenta (VAS)

W próbach *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009* i *ORAL Solo* odnaleziono również dane o ocenie aktywności choroby przy wykorzystaniu wzrokowej skali analogowej (VAS, z ang. *visual analog scale*), którą wykonali pacjenci. Informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 92. Zmiana aktywności choroby, ocena VAS przez pacjenta; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.

Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach Fleischmann 2012 i ORAL Solo, 1,5 miesiąca w badaniu Kremer 2009							
<i>Fleischmann 2012</i>	46	67,55 (22,47*) N = 49	-31,15 (22,52*)	46	61,1 (21,35*) N = 59	-16,45 (21,77*)	-14,70 (-23,75; -5,65) p = 0,0015
<i>Kremer 2009</i>	55	69,4 (23,6) N = 57	-34,9 (28,9)	49	65,3 (24,0) n = 63	-15,1 (29,3)	-19,80 (-31,00; -8,60) p = 0,0005
<i>ORAL Solo</i> **	243	61,66 (22,00) N = 243	-26,99 (22,60*) [^]	122	62,63 (21,91) N = 122	-11,19 (23,20*) [^]	-15,80 (-20,76; -10,84) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

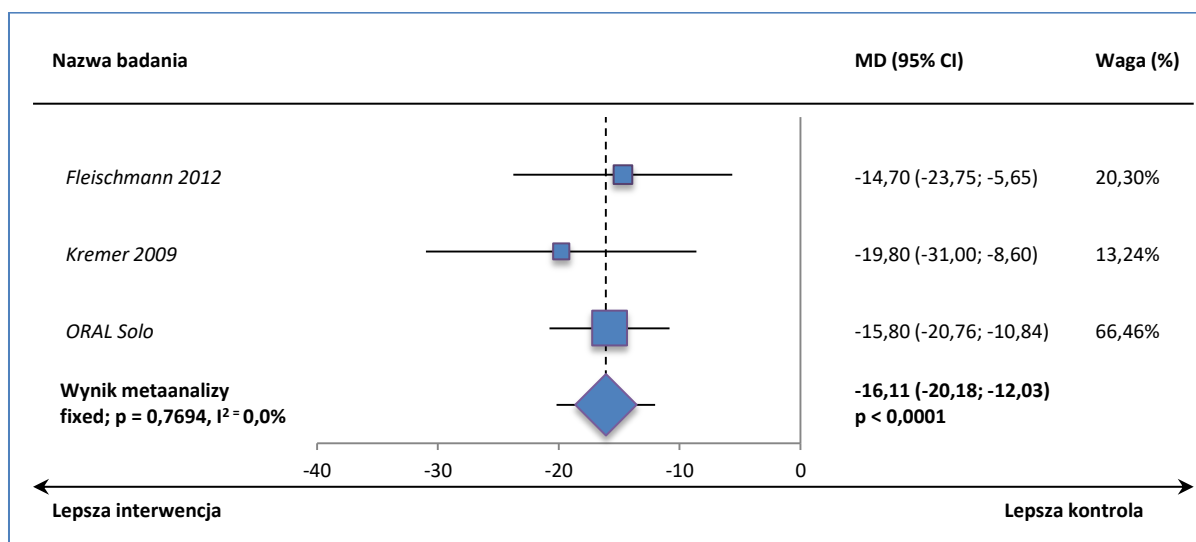
** dane z publikacji *Strand 2015a*;

[^] w publikacji *Strand 2015a* podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg zmiana wyniosła -30,25 (SE: 1,47), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo -28,0 (SE: 2,97).

W każdym z odnalezionych badań aktywność choroby oceniana za pomocą skali VAS przez pacjentów uległa istotnie większej redukcji podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do placebo. Podobne

wnioskowanie wynika także z metaanalizy danych z pojedynczych badań. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że terapia tofacytynibem prowadzi do istotnie większego, o około 16 punktów, zmniejszenie aktywności choroby ocenianej przez pacjentów za pomocą w skali VAS. Średnia ważona różnica zmian wyniosła -16,11 (95% CI: -20,18; -12,03), $p < 0,0001$.

Wykres 76. Średnia ważona różnica zmian aktywności choroby, ocena VAS przez badacza; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.



1.6.4.6. Liczba stawów wrażliwych/bolesnych

W trzech badaniach (Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo) podano dane o zmianie liczby stawów wrażliwych/bolesnych. Informacje podano w tabeli poniżej.

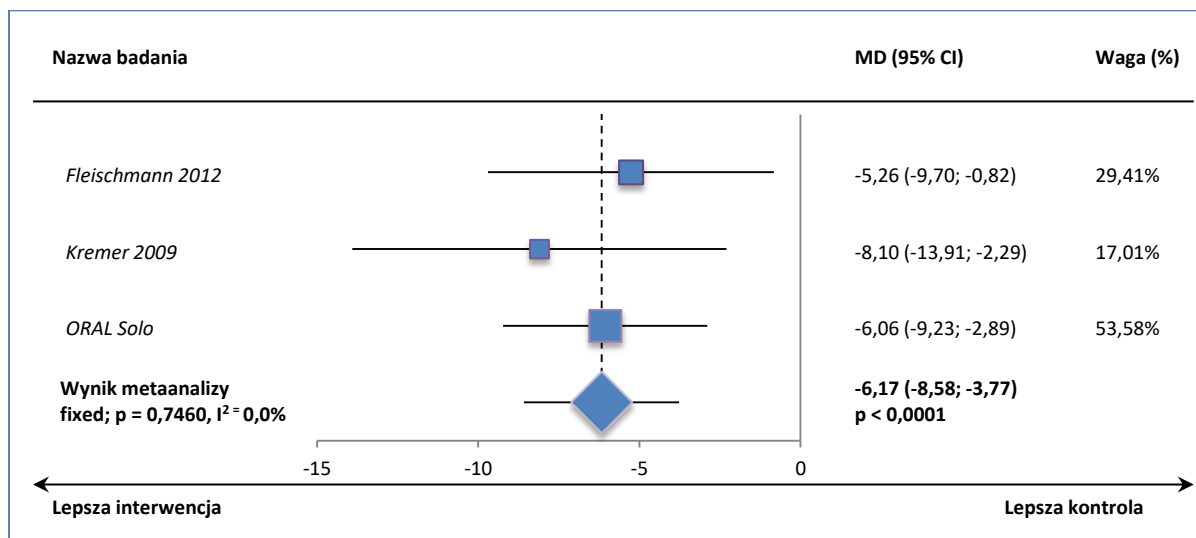
Tabela 93. Zmiana liczby stawów wrażliwych/bolesnych; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.

Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p^*
	N	Wyjściowa liczba (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Wyjściowa liczba (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach Fleischmann 2012 i ORAL Solo, 1,5 miesiąca w badaniu Kremer 2009							
Fleischmann 2012	46	27,14 (14,18*) N = 49	-16,24 (11,06*)	46	25,92 (12,90*) N = 59	-10,98 (10,65*)	-5,26 (-9,70; -0,82) $p = 0,0202$
Kremer 2009	56	32,3 (15,8) N = 61	-20,0 (14,6)	50	30,3 (14,3) n = 65	-11,9 (15,9)	-8,10 (-13,91; -2,29) $p = 0,0063$
ORAL Solo	237	29,42 (14,98) N = 240	-15,12 (13,54)	109	28,89 (15,90) N = 122	-9,06 (14,91)	-6,06 (-9,23; -2,89) $p = 0,0002$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W każdym z analizowanych badań odnotowano, że zmniejszenie liczby stawów wrażliwych/bolesnych było większe podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej. Potwierdziła to także metaanaliza dostępnych danych, która wykazała, że podczas terapii tofacytynibem następuje znacznie większa, o około 6 stawów, redukcja liczby bolesnych stawów w odniesieniu do grupy kontrolnej. Średnia ważona różnica zmian wyniosła -6,17 (95% CI: -8,58; -3,77), $p < 0,0001$.

Wykres 77. Średnia ważona różnica zmian liczby stawów wrażliwych/bolesnych; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.



1.6.4.7. Liczba stawów obrzękniętych

W próbach Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo oceniono także zmianę liczby stawów obrzękniętych – dane te prezentuje tabela poniżej.

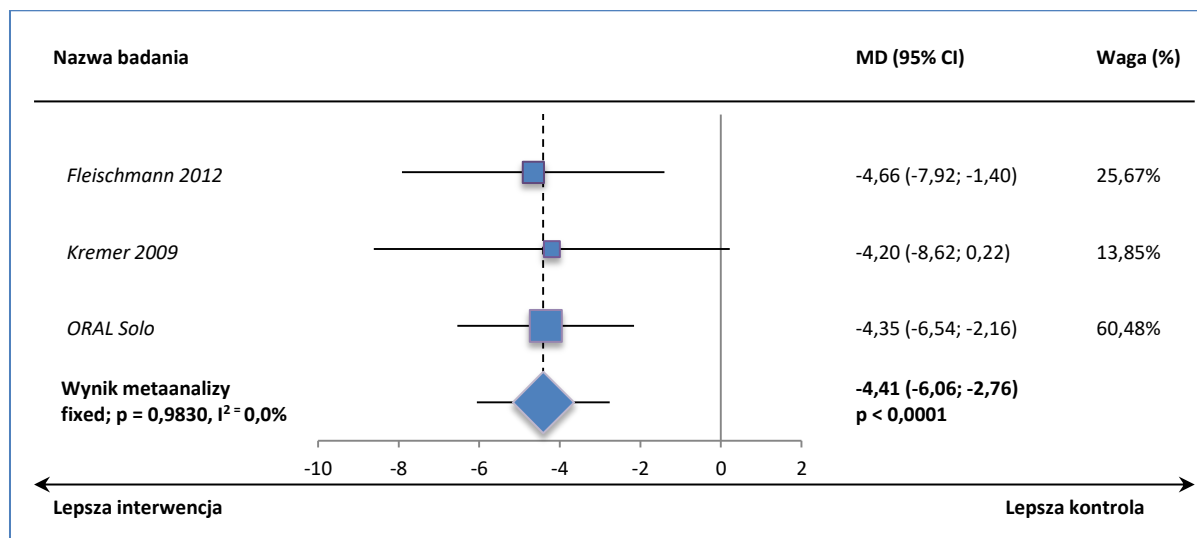
Tabela 94. Zmiana liczby stawów obrzękniętych; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.

Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p^*
	N	Wyjściowa liczba (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Wyjściowa liczba (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach Fleischmann 2012 i ORAL Solo, 1,5 miesiąca w badaniu Kremer 2009							
Fleischmann 2012	46	17,35 (10,29*) N = 49	-9,53 (8,14*)	46	16,90 (9,76*) N = 59	-4,87 (7,80*)	-4,66 (-7,92; -1,40) $p = 0,0051$
Kremer 2009	56	21,1 (11,7) N = 61	-13,4 (11,2)	50	20,1 (10,4) n = 65	-9,2 (12)	-4,20 (-8,62; 0,22) $p = 0,0624$
ORAL Solo	237	16,28 (8,58) N = 240	-9,47 (9,91)	109	17,26 (10,74) N = 122	-5,12 (9,09)	-4,35 (-6,54; -2,16) $p < 0,0001$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W dwóch próbach (*Fleischmann 2012* i *ORAL Solo*) stwierdzono, że podczas terapii tofacytynibem liczba stawów obrzękniętych uległa większej redukcji w odniesieniu do grupy kontrolnej. Potwierdziła to metaanaliza dostępnych danych z wszystkich badań – średnia ważona różnica zmian liczby stawów obrzękniętych wyniosła -4,41 (95% CI: -6,06; -2,76) i była to wartość istotna statystycznie ($p < 0,0001$).

Wykres 78. Średnia ważona różnica zmian liczby stawów obrzękniętych; TOFA mono vs placebo; badania *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009* i *ORAL Solo*.



1.6.4.8. Ocena odpowiedzi na leczenie wg EULAR

W badaniu *Kremer 2009* przedstawiono dodatkowo ocenę odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR (z ang. *European League Against Rheumatism*). Przedstawione dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 95. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi odpowiedziami wg EULAR; TOFA mono vs placebo; badanie *Kremer 2009*.

Odpowiedź wg ELAR	TOFA 5 mg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 1,5 miesiąca w próbie <i>Kremer 2009</i>						
umiarkowana		49* (80%)		36* (56%)	1,45 (1,13; 1,86) $p = 0,0037$	0,25 (0,09; 0,41) NNT = 5 (3; 11) $p = 0,0018$
dobra	61	15* (24%)	65	2* (3%)	7,99 (1,91; 33,51) $p = 0,0045$	0,22 (0,10; 0,33) NNT = 5 (4; 11) $p = 0,0003$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo uzyskania zarówno umiarkowanej, jak i dobrej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR, było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w porównaniu do placebo,

odpowiednio RB = 1,45 (95% CI: 1,13; 1,86), NNT = 5 (95% CI: 3; 11), p = 0,0037 i RB = 7,99 (95% CI: 1,91; 33,51), NNT = 5 (95% CI: 4; 11), p = 0,0045.

1.6.4.9. Jakość życia

1.6.4.9.1. Ocena bólu

W trzech analizowanych próbach *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009* oraz *ORAL Solo* przedstawiono ocenę bólu, wykonywaną przez pacjentów z użyciem wzrokowej skali analogowej (VAS, z ang. *visual analog scale*) – odnaleziono dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 96. Ocena bólu, ocena VAS przez pacjenta; TOFA mono vs placebo; badania *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009* i *ORAL Solo*.

Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach <i>Fleischmann 2012</i> i <i>ORAL Solo</i>, 1,5 miesiąca w badaniu <i>Kremer 2009</i>							
<i>Fleischmann 2012</i>	46	-64,14 (23,52*) N = 49	-30,76 (22,31*)	46	60,29 (23,20*) N = 59	-16,56 (21,64*)	-14,20 (-23,18; -5,22) p = 0,0019; p < 0,0001†
<i>Kremer 2009</i>	55	68,3 (24,1) N = 59	-34,0 (29,2)^^	50	63,9 (24,8) N = 64	-9,9 (29,1)^^	-24,10 (-35,26; -12,94) p < 0,0001
<i>ORAL Solo</i> **	243	61,35 (22,27)	-26,94 (22,92)	122	61,79 (21,27)	-10,71 (23,64*)	-16,23 (-21,27; -11,19) p < 0,0001; p < 0,0001†

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z publikacji *Strand 2015a*;

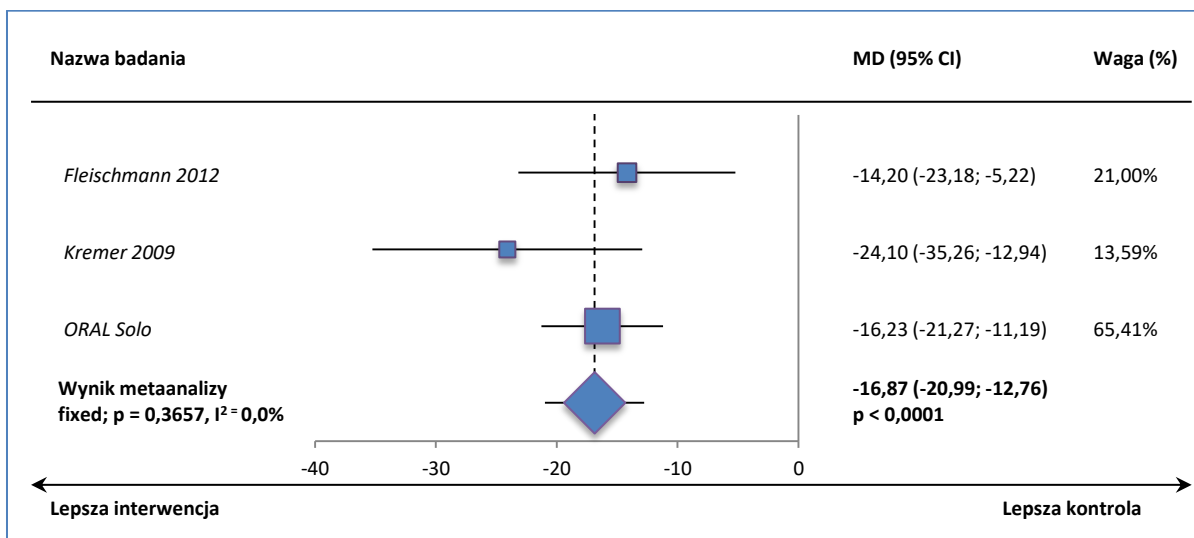
† wartość podana w publikacji;

^ w publikacji *Strand 2015a* podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg zmiana wyniosła -29,19 (SE: 1,52), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo -26,01 (SE: 3,02);

^^ dane z publikacji głównej *Kramer 2009*; w dodatkowej publikacji *Coombs 2010* w ocenie bólu artretycznego zmiany te wyniosły odpowiednio -31,42 (SE: 3,16) i -12,26 (3,22) i jak podali autorzy były one znamienne statystycznie (p ≤ 0,001).

We wszystkich analizowanych próbach zaobserwowano istotny spadek punktacji oceny bólu prowadzonej przez pacjentów z wykorzystaniem skali VAS. Wnioskowanie to potwierdziła wykonana meta-analiza danych – terapia tofacytynibem skutkowała istotnie większym obniżeniem odczuwania bólu przez pacjenta niż w przypadku braku takiego leczenia, WMD = -16,87 (95% CI: -20,99; -12,76), p < 0,0001.

Wykres 79. Ocena bólu, ocena VAS przez pacjenta; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.



1.6.4.9.2. Ocena jakości życia przy użyciu formularza SF-36

Ocenę jakości życia wykonaną za pomocą kwestionariusza SF-36 przedstawiono we wszystkich analizowanych próbach. Wyższy uzyskany wynik oznacza poprawę jakości życia pacjenta. W badaniach *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009* (z publikacji *Coombs 2010*) i *ORAL Solo* przedstawiono zmianę względem wartości wyjściowej wyniku podskali oceniającej fizyczne funkcjonowanie chorego (PCS, z ang. *Physical Component Summary*) oraz mentalne funkcjonowanie (MCS z ang. *Mental Component Summary*).

Tabela 97. Ocena jakości życia – podskala PCS i MCS kwestionariusza SF-36; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.

Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Podskala oceniająca fizyczne funkcjonowanie chorego (PCS)							
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach Fleischmann 2012 i ORAL Solo, 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009							
<i>Fleischmann 2012</i>	49	bd.	7,0 (bd.)	59	bd.	2,8 (bd.) [^]	4,2* (bd.); p ≤ 0,05[†]
<i>Kremer 2009</i> **	61	bd.	8,3 (8,59* ^{††})	65	bd.	2,7 (8,06* ^{††})	5,60 (2,69; 8,51) p = 0,0002; p < 0,001[†]
<i>ORAL Solo</i> ***	243	31,23 (8,03)	6,79 (8,26*) [‡]	122	32,21 (8,35)	2,63 (8,62*) [‡]	4,16 (2,34; 5,98) p < 0,0001; p < 0,0001[†]

Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Podskala oceniająca mentalne funkcjonowanie chorego (MCS)							
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach <i>Fleischmann 2012</i> i <i>ORAL Solo</i>, 1,5 miesiąca w próbie <i>Kremer 2009</i>							
<i>Fleischmann 2012</i>	49	bd.	bd.	59	bd.	bd.	NS‡^
<i>Kremer 2009</i> **	61	bd.	5,3 (8,59*††)	65	bd.	2,64 (11,29*††)	2,66 (-0,86; 6,18) p = 0,1386; p = 0,18†
<i>ORAL Solo</i> ***	243	41,36 (11,68)	4,11 (8,26*)#	122	39,87 (11,62)	1,09 (9,83*)#	3,02 (1,10; 4,94) p = 0,0020; p < 0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z publikacji *Coombs 2010*;

*** dane z publikacji *Strand 2015a*;

† wartość podana w publikacji;

†† dane odczytano z wykresu;

^ w publikacji dla okresu 6 miesięcy podano jedynie, że średnia zmiana dla grupy PBO wyniosła 3,1 punktu;

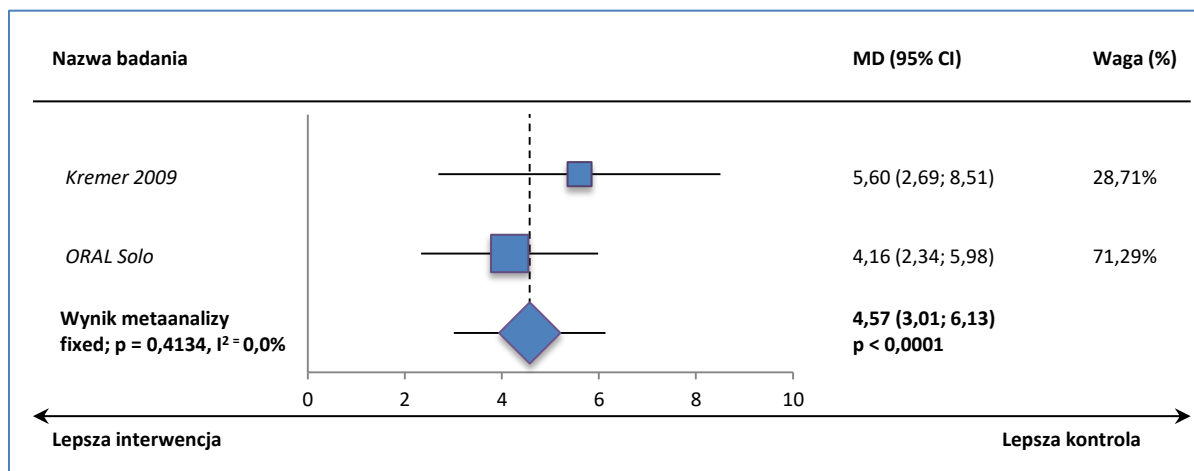
^^ w publikacji *Strand 2015a* podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg zmiana wyniosła 8,01 (SE: 0,53), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 5,18 (SE: 1,09);

‡ w publikacji podano, że w żadnej z analizowanych grup nie stwierdzono istotnej poprawy w punktacji podskali oceniającej mentalne funkcjonowanie chorego;

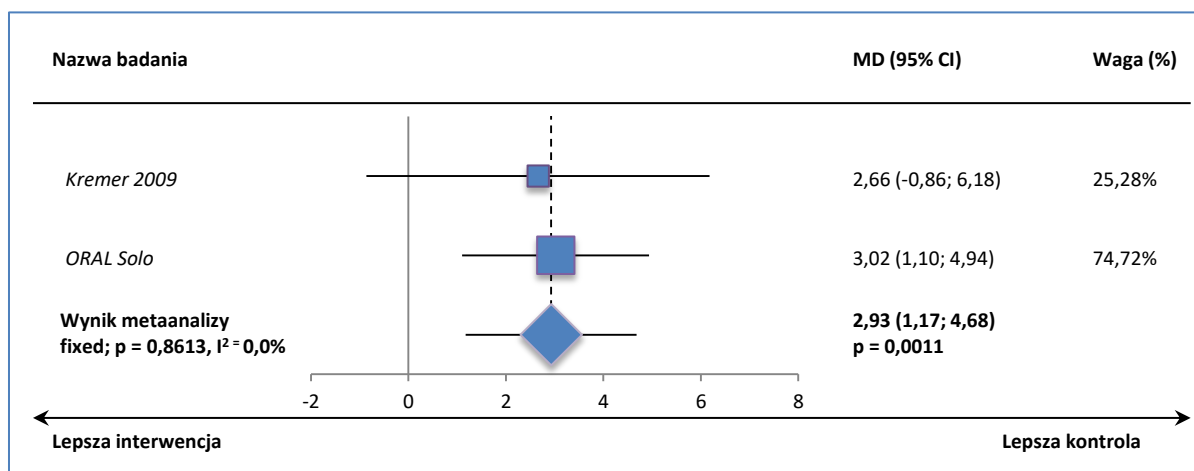
w publikacji *Strand 2015a* podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg zmiana wyniosła 4,62 (SE: 0,60), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 3,83 (SE: 1,23).

We wszystkich badaniach, w których oceniono fizyczne funkcjonowanie chorego wg skali SF-36, zaobserwowano istotnie większą poprawę podczas terapii tofacetynybem w porównaniu do placebo (różnica zmian mieściła się w zakresie 4,16-5,6 punktu). Z kolei znamienne polepszenie mentalnego stanu pacjentów, którzy przyjmowali tofacetynyb w odniesieniu do grupy kontrolnej, stwierdzono jedynie w próbie *ORAL Solo* – MD = 3,02 (95% CI: 1,10; 4,94), p = 0,0020. Metaanalizy danych z badań *Kremer 2009* i *ORAL Solo* dowiodły, że w obu analizowanych podskalach pacjenci leczeni tofacetynybem osiągnęli znamienne większą poprawę w porównaniu do chorych z grupy placebo, odpowiednio MD dla PCS wyniosła 4,57 (95% CI: 3,01; 6,13), p < 0,0001, a dla MCS 2,93 (95% CI: 1,17; 4,68), p = 0,0011. Poniżej zamieszczono graficzną prezentację przeprowadzonych obliczeń.

Wykres 80. Średnia ważona różnica zmian punktacji podskali SF-36 – ocena funkcjonowania fizycznego (PCS); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



Wykres 81. Średnia ważona różnica zmian punktacji podskali SF-36 – ocena funkcjonowania psychicznego (MCS); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



W badaniu *Tanaka 2015* nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych na temat zmian punktacji kwestionariusza SF-36, jednak stwierdzono, że nastąpiła jej istotna poprawa. Ponadto dodano, że średnia zmiana we wszystkich domenach kwestionariusza SF była istotnie wyższa podczas terapii tofacetynybem w porównaniu do placebo ($p < 0,05$). Bardziej szczegółowe dane w tym zakresie przedstawiono natomiast w badaniach *Kremer 2009* i *ORAL Solo* – tylko w drugiej próbie istotnie lepszą poprawę podczas terapii tofacetynybem odnotowano dla wszystkich domen analizowanego kwestionariusza. Odnalezione informacje prezentuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 98. Ocena jakości życia – zmiany punktacji poszczególnych domen kwestionariusza SF-36; TOFA mono vs placebo; badanie ORAL Solo.

Domena kwestionariusza SF-36	Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p*
		N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniu ORAL Solo i 1,5 miesiąca w badaniu Kremer 2009								
funkcjonowanie fizyczne	<i>Kremer 2009</i> **	61	bd.	5,8 (7,81*) [#]	65	bd.	2,5 (8,87*) [#]	3,30 (0,37; 6,23) p = 0,0271; NS‡
	<i>ORAL Solo</i> ***	243	30,09 (9,31)	6,15 (9,35*) [^]	122	31,41 (9,66)	2,17 (9,72*) ^{^^}	3,98 (1,92; 6,04) p = 0,0002; p < 0,001‡
ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego	<i>Kremer 2009</i>	61	bd.	8,4 (8,59*) [#]	65	bd.	2,1 (8,87*) [#]	6,30 (3,25; 9,35) p < 0,0001; p < 0,001‡
	<i>ORAL Solo</i>	243	32,84 (8,87)	5,89 (8,89*) [^]	122	33,33 (8,97)	1,88 (9,17*) ^{^^}	4,01 (2,06; 5,96) p < 0,0001; p < 0,0001‡
odczuwanie bólu	<i>Kremer 2009</i>	61	bd.	12,1 (8,59*) [#]	65	bd.	3,6 (10,48*) [#]	8,50 (5,14; 11,86) p < 0,0001; p < 0,0001‡
	<i>ORAL Solo</i>	243	32,41 (7,57)	8,26 (9,04*) [^]	122	32,77 (7,67)	3,91 (9,50*) ^{^^}	4,35 (2,35; 6,35) p < 0,0001; p < 0,0001‡
ogólne poczucie zdrowia	<i>Kremer 2009</i>	61	bd.	5,5 (7,81*) [#]	65	bd.	2,3 (8,87*) [#]	3,20 (0,27; 6,13) p = 0,0321; p < 0,05‡
	<i>ORAL Solo</i>	243	34,86 (8,72)	4,76 (7,95*) [^]	122	34,70 (9,00)	2,44 (8,28*) ^{^^}	2,32 (0,57; 4,07) p = 0,0095; p < 0,05‡
witalność	<i>Kremer 2009</i>	61	bd.	5,8 (10,93*) [#]	65	bd.	3,1 (10,48*) [#]	2,70 (-1,04; 6,44) p = 0,1569; NS‡
	<i>ORAL Solo</i>	243	41,22 (10,06)	6,56 (8,57*) [^]	122	40,13 (9,82)	2,03 (8,95*) ^{^^}	4,53 (2,64; 6,42) p < 0,0001; p < 0,0001‡
funkcjonowanie socjalne	<i>Kremer 2009</i>	61	bd.	7,4 (9,37*) [#]	65	bd.	4,1 (12,09*) [#]	3,30 (-0,49; 7,09)

Domena kwestionariusza SF-36	Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p*
		N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
funkcjonowanie emocjonalne	<i>ORAL Solo</i>	243	36,78 (11,04)	5,29 (9,66*) [^]	122	35,16 (10,34)	0,62 (10,05*) ^{^^}	p = 0,0882; NS‡ 4,67 (2,54; 6,80) p < 0,0001; p < 0,0001‡
	<i>Kremer 2009</i>	61	bd.	5,9 (10,93*) [#]	65	bd.	1,0 (12,90*) [#]	4,90 (0,71; 9,09) p = 0,0218; p < 0,05‡
	<i>ORAL Solo</i>	243	34,26 (12,63)	4,07 (11,22*) [^]	122	35,17 (13,11)	1,20 (11,60*) ^{^^}	2,87 (0,40; 5,34) p = 0,0227; p < 0,05‡
zdrowie psychiczne	<i>Kremer 2009</i>	61	bd.	5,7 (9,37*) [#]	65	bd.	2,9 (9,67*) [#]	2,80 (-0,53; 6,13) p = 0,0992; NS‡
	<i>ORAL Solo</i>	243	40,05 (11,49)	4,71 (9,35*) [^]	122	38,43 (12,36)	2,19 (9,72*)	2,52 (0,46; 4,58) p = 0,0165; p < 0,05‡

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w tabeli przedstawiono dane z publikacji *Coombs 2010*;

*** w tabeli przedstawiono dane z publikacji *Strand 2015a*;

dane odczytano z wykresu;

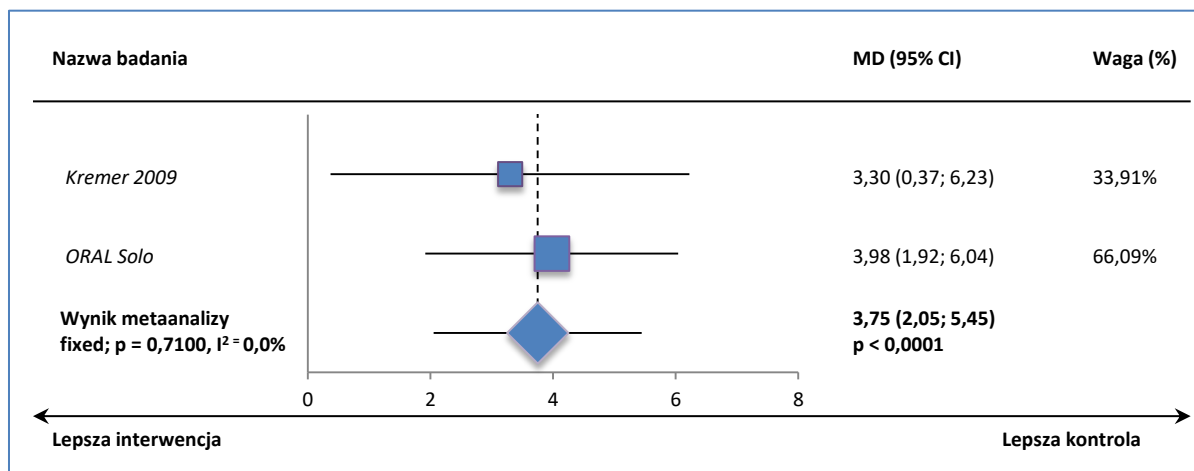
‡ wartość podana w publikacji;

[^] w publikacji *Strand 2015a* podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg zmiana w kolejnych domenach wyniosła odpowiednio 6,95 (SE: 0,60), 7,01 (SE: 0,57), 9,44 (SE: 0,59), 6,51 (SE: 0,52), 6,87 (SE: 0,56), 6,05 (SE: 0,63), 5,95 (SE: 0,70) i 4,52 (SE: 0,60);

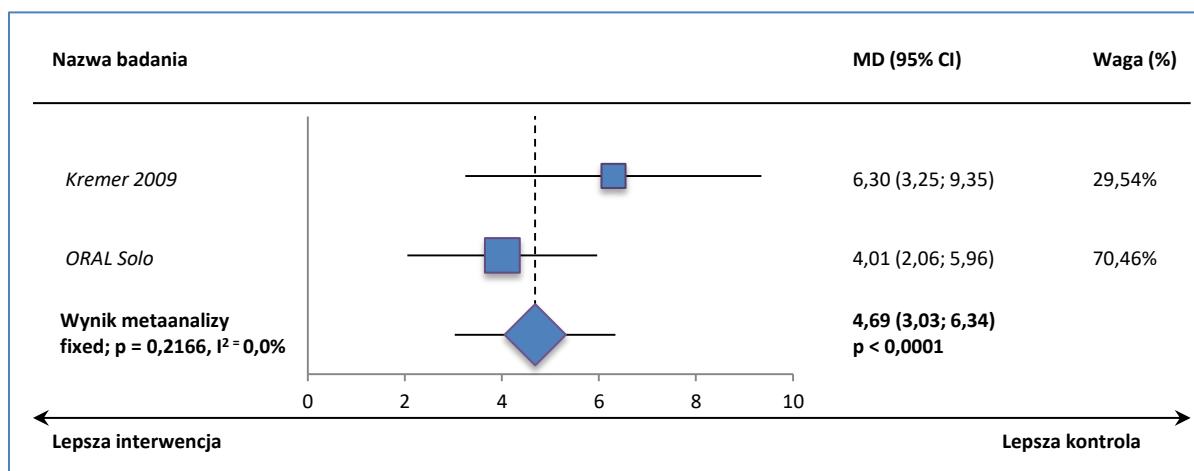
^{^^} w publikacji *Strand 2015a* podano także, że w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo zmiana w kolejnych domenach wyniosła odpowiednio 4,02 (SE: 1,22), 4,33 (SE: 1,16), 7,88 (SE: 1,21), 5,26 (SE: 1,06), 4,67 (SE: 1,15), 3,54 (SE: 1,29), 4,54 (SE: 1,43) i 4,09 (SE: 1,23).

Metaanalizy danych z prób *Kremer 2009* i *ORAL Solo* wykazały, że istotnie lepszą poprawę podczas terapii tofacetynybem w porównaniu do placebo stwierdzono we wszystkich domenach kwestionariusza SF-36. Poniżej przedstawiono graficznie wyniki przeprowadzonych obliczeń.

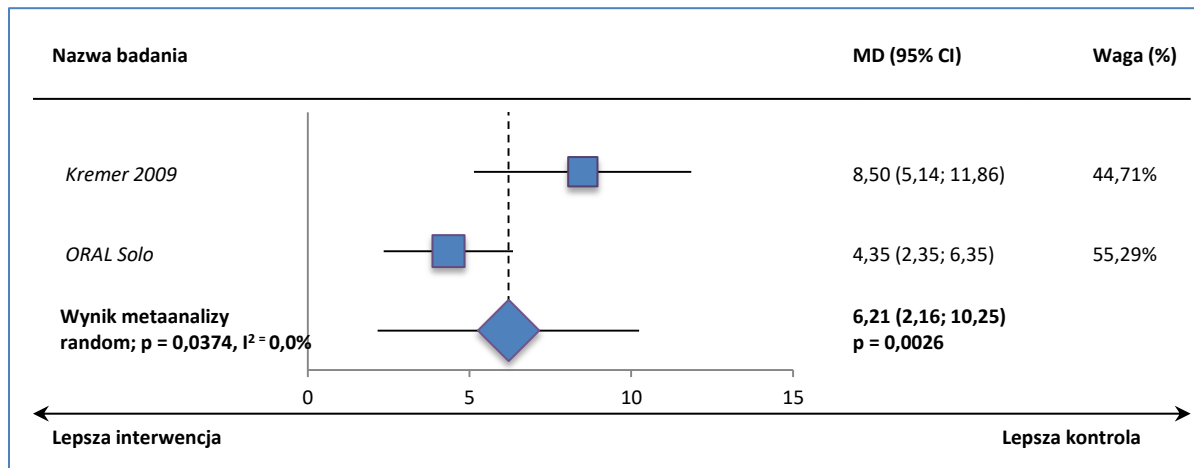
Wykres 82. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena funkcjonowania fizycznego; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



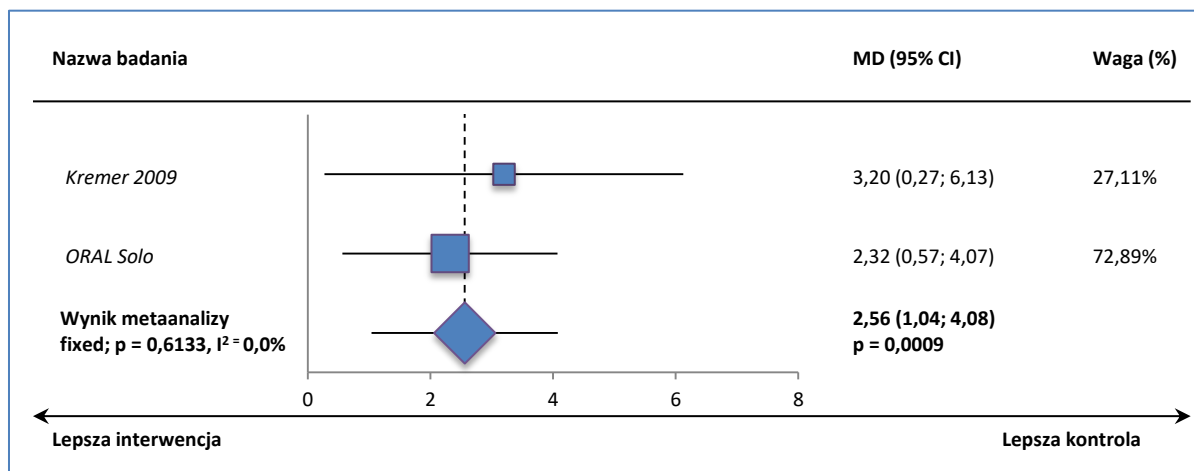
Wykres 83. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



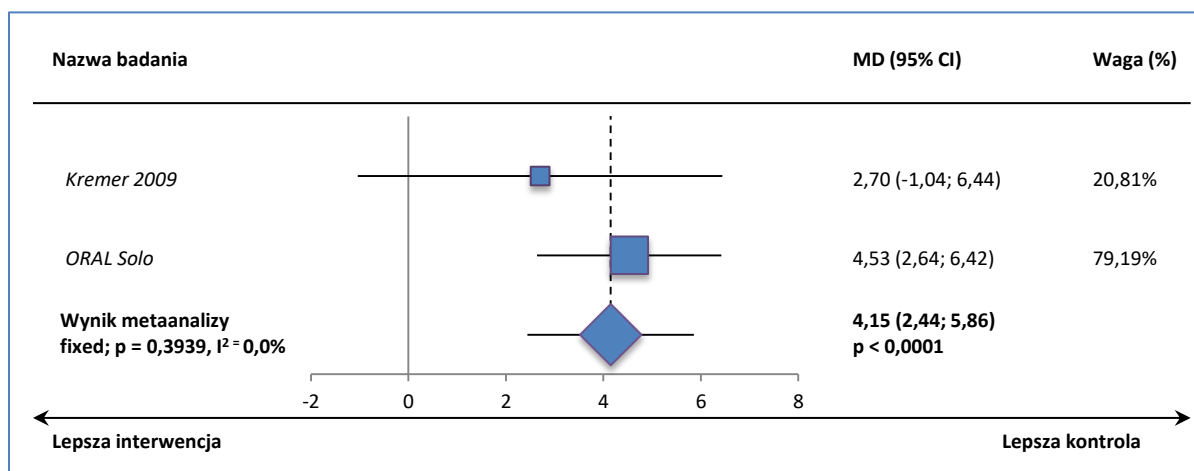
Wykres 84. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena odczuwania bólu; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



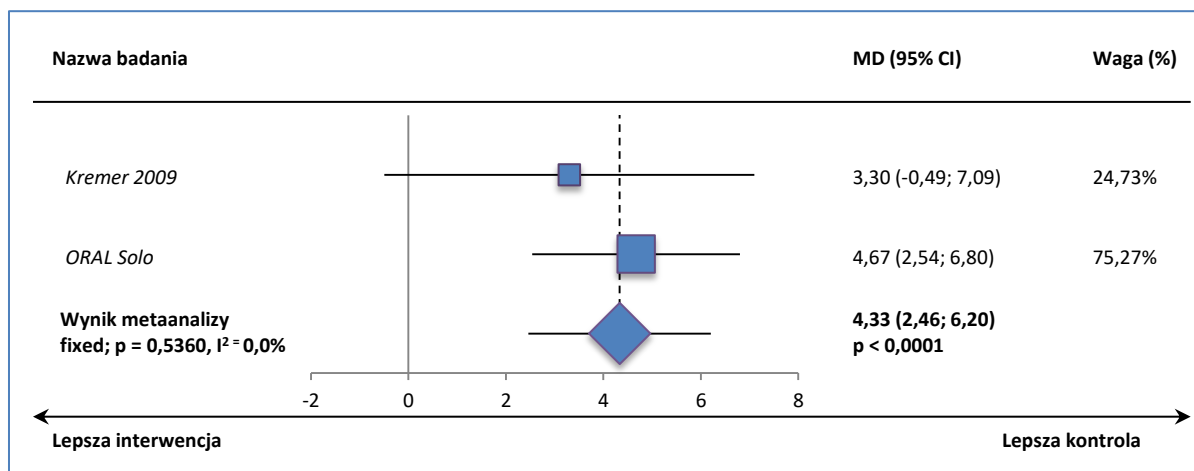
Wykres 85. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena ogólnego postrzegania zdrowia; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



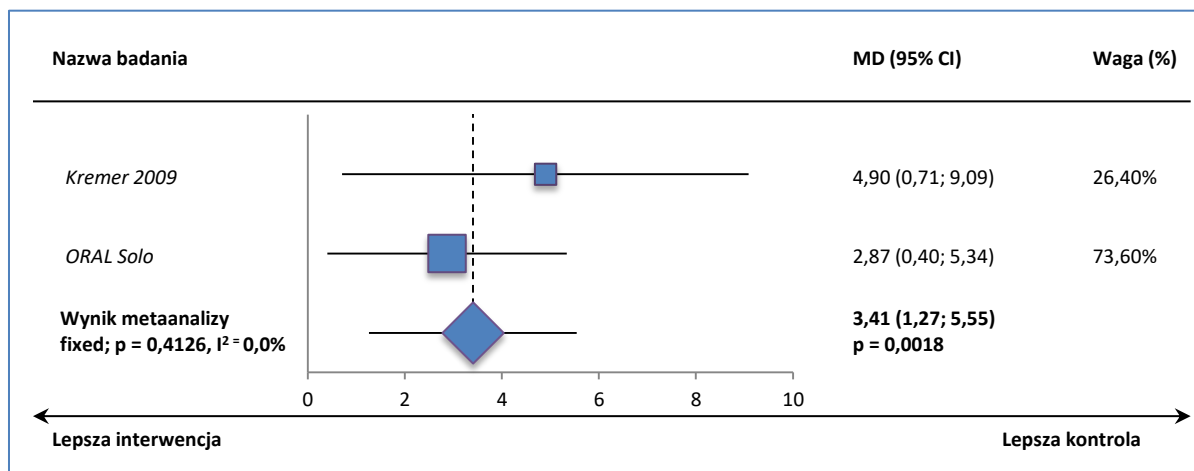
Wykres 86. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena witalności; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



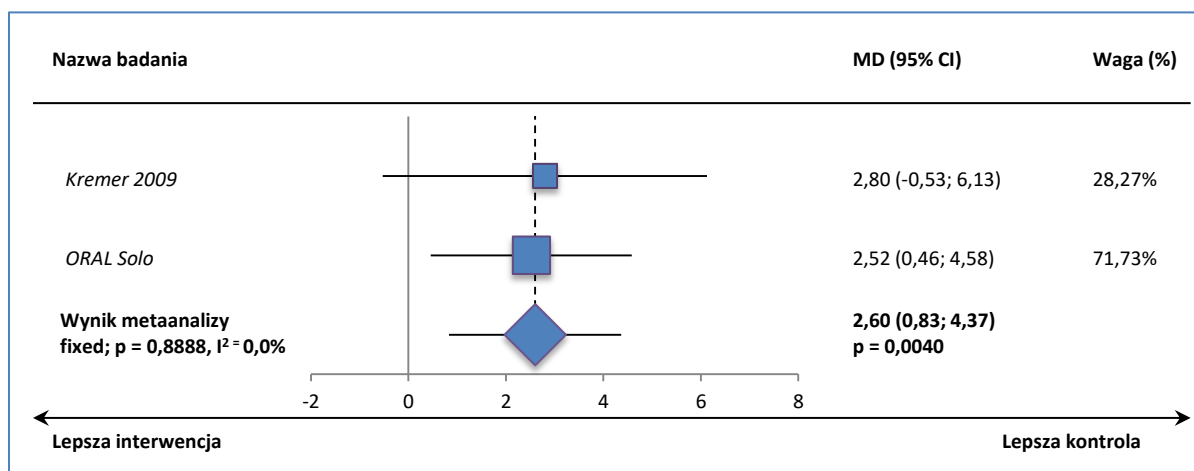
Wykres 87. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena funkcjonowania społecznego; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



Wykres 88. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



Wykres 89. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena zdrowia psychicznego; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



1.6.4.9.3. Ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F

W trzech analizowanych próbach (*Fleischmann 2012*, *Tanaka 2015* i *ORAL Solo*) przedstawiono także ocenę zmęczenia za pomocą skali FACIT-F (z ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*), w której większa punktacja oznacza wyższą jakość życia pacjenta. W próbie *Fleischmann 2012* podano tylko, że punktacja tej skali uległa istotnej poprawie w grupie chorych otrzymujących TOFA 5 mg w odniesieniu do placebo ($p \leq 0,05$). W dwóch pozostałych badaniach przedstawiono dane liczbowe, które zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 99. Zmiana punktacji skali FACIT-F; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo i Tanaka 2015.

Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Solo i Tanaka 2015							
ORAL Solo^^	243	27,90 (10,70)	6,7 (8,73*)	122	27,17 (10,88)	2,84 (9,06)	3,86 (1,94; 5,78) p < 0,0001; p < 0,0001**
Tanaka 2015	52	bd.	7,52 (7,21*)^	52	bd.	-1,39 (7,28*)^	8,91 (6,13; 11,69) p < 0,0001; p < 0,01**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

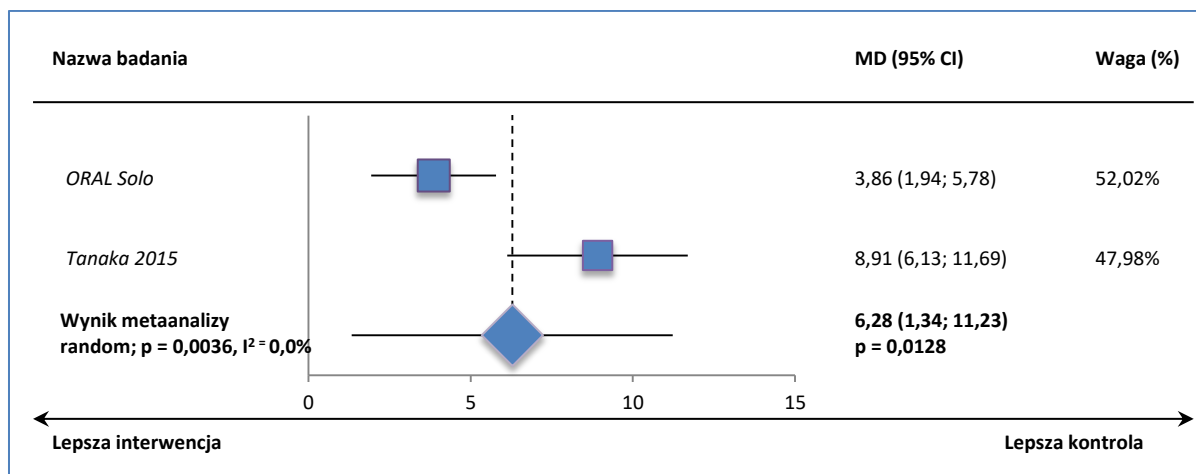
** wartość podana w publikacji;

^ w publikacji podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg zmiana wyniosła 6,98 (SE: 0,57), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 6,57 (SE: 1,16);

^^ dane z publikacji Strand 2015a.

W obu próbach stwierdzono, że pacjenci leczeni tofacetynybem w porównaniu do chorych z grupy placebo doświadczają istotnie mniejszego zmęczenia. Wynik ten potwierdziła metaanaliza danych z obu badań, która wykazała, że poprawa skali FACIT-F jest istotnie, o około 6,3 punktu większa podczas terapii TOFA 5 mg, MD = 6,28 (95% CI: 1,34; 11,23), p = 0,0128.

Wykres 90. Średnia ważona różnica zmian punktacji skali FACIT-F; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo i Tanaka 2015.



1.6.4.9.4. Ocena jakości życia przy użyciu skali MOS

W publikacji Strand 2015a do badania ORAL Solo przedstawiono również wyniki analizy jakości snu z użyciem skali MOS Sleep Scale – im wyższy wynik, tym gorsza jakość snu. Dane z badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 100. Zmiana punktacji skali MOS Sleep Scale; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo.

Badanie	TOFA 5 mg			PBO			MD (95% CI); p*
	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	N	Punktacja wyjściowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Solo							
ORAL Solo ^{^^}	243	42,45 (18,38)	-7,13 (15,90*) [^]	122	47,32 (21,24)	-4,81 (16,35*) [^]	-2,32 (-6,20; 1,56), p = 0,2417; NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość podana w publikacji;

[^] w publikacji podano także, że po kolejnych trzech miesiącach w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg zmiana wyniosła -7,48 (SE: 1,02), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo -8,43 (SE: 2,06);

^{^^} dane z publikacji Strand 2015a.

W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem jakości snu pacjentów.

1.6.4.9.5. Odsetek chorych uzyskujących zmianę istotną klinicznie w podskalach kwestionariusza SF-36

W trzech analizowanych próbach (Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015) podano także informacje o odsetku pacjentów, którzy uzyskali zmianę istotną klinicznie ($\geq 2,5$ punktu) w podskali oceniającej fizyczne i mentalne funkcjonowanie chorego w ramach kwestionariusza SF-36. Dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 101. Liczba i odsetek chorych uzyskujących zmianę istotną klinicznie w podskalach PCS i MCS kwestionariusza SF-36; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.

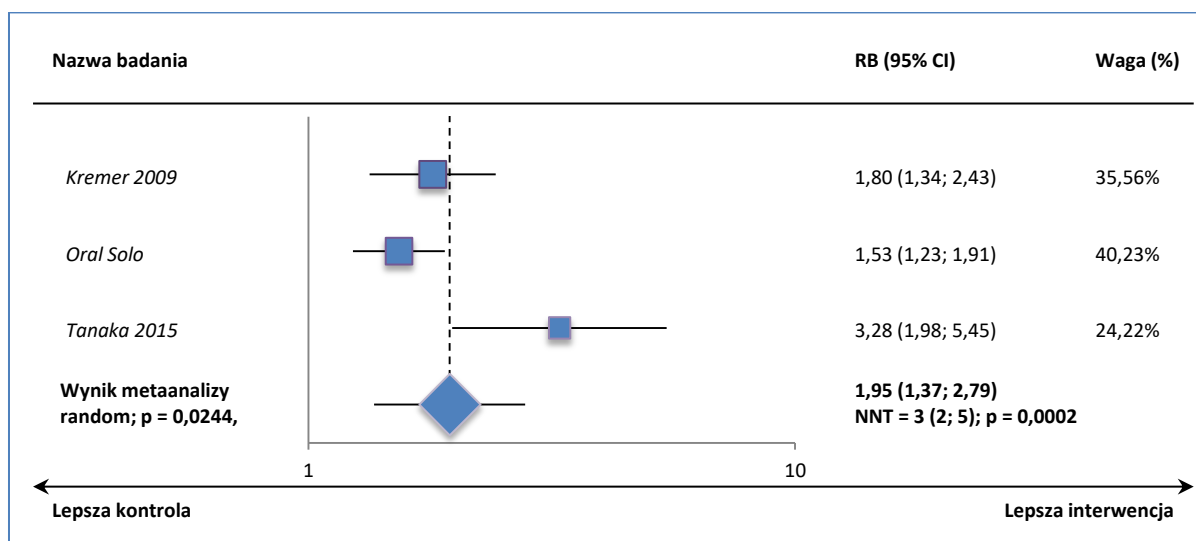
Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Podskala oceniająca fizyczne funkcjonowanie chorego (PCS)						
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Solo i Tanaka 2015 oraz 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009						
Kremer 2009***	61	49* (80%)	65	29* (45%)	1,80 (1,34; 2,43) p = 0,0001; p < 0,001 [^]	0,36 (0,20; 0,51) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
ORAL Solo**	243	165* (68,0%)	122	54* (43,9%)	1,53 (1,23; 1,91) p = 0,0001; p < 0,0001 [^]	0,24 (0,13; 0,34) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001
Tanaka 2015	50	41 (82,0%)	48	12 (25,0%)	3,28 (1,98; 5,45) p < 0,0001; p < 0,001 [^]	0,57 (0,41; 0,73) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001

Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Podskala oceniająca mentalne funkcjonowanie chorego (MCS)						
Okres obserwacji: 3 miesiące w badaniach ORAL Solo i Tanaka 2015 oraz 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009						
<i>Kremer 2009***</i>	61	35* (57%)	65	34* (52%)	1,10 (0,80; 1,51) p = 0,5677; p = 0,63^	0,05 (-0,12; 0,22) p = 0,5671
<i>ORAL Solo**</i>	243	131* (54,1%)	122	56* (45,8%)	1,17 (0,94; 1,47) p = 0,1613; NS^	0,08 (-0,03; 0,19) p = 0,1476
<i>Tanaka 2015</i>	50	33 (66,0%)	48	13 (27,1%)	2,44 (1,47; 4,04) p = 0,0005; p < 0,001^	0,39 (0,21; 0,57) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001

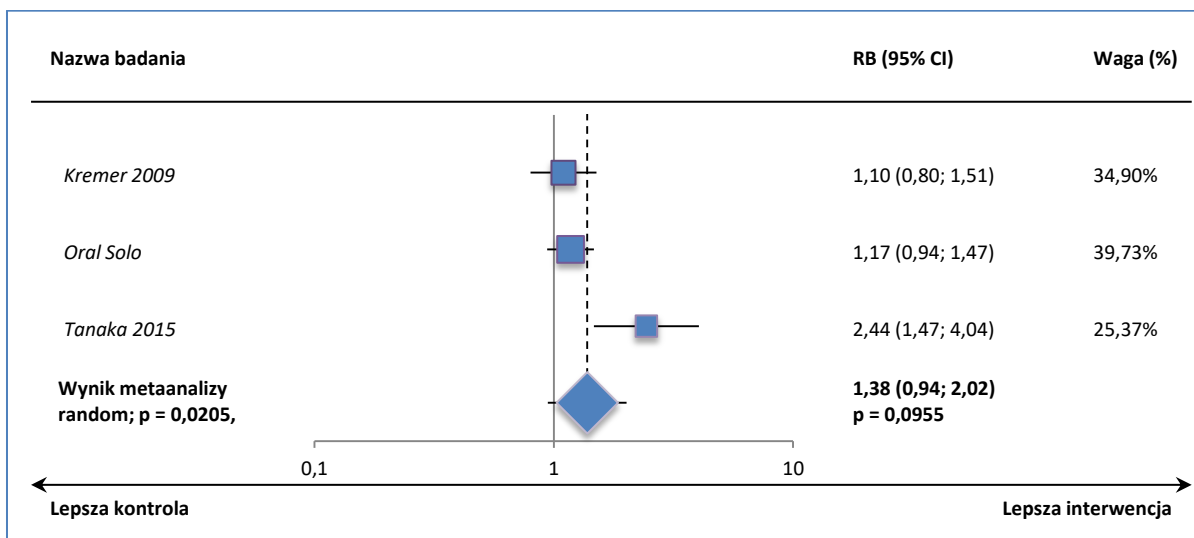
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
** dane z publikacji *Strand 2015a*;
*** dane z publikacji *Coombs 2010*;
^ wartość podana w publikacji.

Istotną klinicznie zmianę w podskali oceniającej fizyczne funkcjonowanie pacjenta stwierdzono częściej podczas terapii tofacetynybem w porównaniu do braku takiego leczenia we wszystkich analizowanych próbach (odpowiednio 68-82% vs 25-45%). Wnioskowanie to potwierdziła przeprowadzona metaanaliza danych z poszczególnych prób, która wykazała, że prawdopodobieństwo osiągnięcia takiej zmiany jest znamienne, blisko 2-krotnie większe u pacjentów, którzy otrzymywali tofacetynyb – RB = 1,95 (95% CI: 1,37; 2,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p = 0,0002. W przypadku oceny częstości uzyskiwania klinicznie istotnej różnicy w ramach podskali oceniające mentalne funkcjonowanie pacjenta ilościowa synteza wyników nie wykazała istotnych różnic między analizowanymi grupami – korzyść względna wyniosła 1,38 (95% CI: 0,94; 2,02), p = 0,0955.

Wykres 91. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy podskali PCS; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



Wykres 92. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy podskali MCS; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



1.6.4.9.6. Klinicznie istotna poprawa kategorii kwestionariusza SF-36 i innych wskaźników PROs

Ponadto w dwóch analizowanych próbach (*Kremer 2009* i *ORAL Solo*) przedstawiono informacje na temat klinicznie istotnych zmian w poszczególnych kategoriach kwestionariusza SF-36, a także innych wskaźników raportowanych przez pacjentów (PROs). Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 102. Liczba i odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę poszczególnych kategorii kwestionariusza SF-36 i wskaźników PROs (≥ MCID); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.

Punkt końcowy (skala/wskaźnik) [MCID†]	Badanie	Okres obserwacji	TOFA + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)		
Poprawa jakości życia w kwestionariuszu SF-36 w poszczególnych kategoriach								
• ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (PF) [5,0 pkt]	<i>Kremer 2009</i> **	1,5 mies.	61	27* (44,1%^^)	65	19* (28,7%^^)	1,51 (0,94; 2,43) p = 0,0846; NS^	0,15 (-0,02; 0,32) p = 0,0770
	<i>ORAL Solo</i> ***	3 mies.	243	122* (50,2%)	122	37* (30,6%)	1,66 (1,23; 2,23) p = 0,0009; p < 0,01^	0,20 (0,10; 0,30) NNT = 6 (4; 11) p = 0,0002
• wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP) [5,0 pkt]	<i>Kremer 2009</i>	1,5 mies.	61	35* (57,4%^^)	65	15* (22,6%^^)	2,49 (1,52; 4,07) p = 0,0003; p < 0,001^	0,34 (0,18; 0,50) NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001
	<i>ORAL Solo</i>	3 mies.	243	115* (47,2%)	122	33* (27,1%)	1,75 (1,27; 2,41) p = 0,0006; p < 0,01^	0,20 (0,10; 0,30) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001
• ból (BP) [5,0 pkt]	<i>Kremer 2009</i>	1,5 mies.	61	46* (75,9%^^)	65	27* (41,2%^^)	1,82 (1,32; 2,51) p = 0,0003; p < 0,001^	0,34 (0,18; 0,50) NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001
	<i>ORAL Solo</i>	3 mies.	243	137* (56,2%)	122	42* (34,3%)	1,64 (1,25; 2,14) p = 0,0003;	0,22 (0,11; 0,32) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001

Punkt końcowy (skala/wskaźnik) [MCID†]	Badanie	Okres obserwacji	TOFA + MTX		PBO + MTX		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			N	n (%)	N	n (%)		
p < 0,0001^								
• ogólne postrzeganie zdrowia (GH) [5,0 pkt]	<i>Kremer 2009</i>	1,5 mies.	61	30* (48,6%^^)	65	18* (27,4%^^)	1,78 (1,11; 2,84) p = 0,0162 ; p < 0,05^	0,21 (0,05; 0,38) NNT = 5 (3; 21) p = 0,0112
	<i>ORAL Solo</i>	3 mies.	243	108* (44,6%)	122	41* (33,3%)	1,32 (0,99; 1,76) p = 0,0557; p < 0,05^	0,11 (0,00; 0,21) p = 0,0422
• witalność (VT) [5,0 pkt]	<i>Kremer 2009</i>	1,5 mies.	61	32* (53,2%^^)	65	30* (45,5%^^)	1,14 (0,80; 1,62) p = 0,4796; NS^	0,06 (-0,11; 0,24) p = 0,4784
	<i>ORAL Solo</i>	3 mies.	243	137* (56,2%)	122	44* (36,1%)	1,56 (1,20; 2,03) p = 0,0008 ; p < 0,01^	0,20 (0,10; 0,31) NNT = 5 (4; 11) p = 0,0002
• funkcjonowanie społeczne (SF) [5,0 pkt]	<i>Kremer 2009</i>	1,5 mies.	61	41* (66,9%^^)	65	34* (52,4%^^)	1,28 (0,96; 1,72) p = 0,0911; NS^	0,15 (-0,02; 0,32) p = 0,0842
	<i>ORAL Solo</i>	3 mies.	243	131* (54,1%)	122	52* (42,6%)	1,26 (1,00; 1,60) p = 0,0515 ; p < 0,05^	0,11 (0,01; 0,22) p = 0,0402
• wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE) [5,0 pkt]	<i>Kremer 2009</i>	1,5 mies.	61	31* (50,2%^^)	65	25* (37,7%^^)	1,32 (0,89; 1,96) p = 0,1661; NS^	0,12 (-0,05; 0,30) p = 0,1601
	<i>ORAL Solo</i>	3 mies.	243	104* (42,9%)	122	46* (37,4%)	1,14 (0,87; 1,49) p = 0,3585; NS^	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3469
• zdrowie psychiczne (MH) [5,0 pkt]	<i>Kremer 2009</i>	1,5 mies.	61	37* (60,1%^^)	65	28* (43,3%^^)	1,41 (1,00; 1,99) p = 0,0518; NS^	0,18 (0,00; 0,35) p = 0,0449
	<i>ORAL Solo</i>	3 mies.	243	114* (46,8%)	122	47* (38,9%)	1,22 (0,94; 1,58) p = 0,1391; NS^	0,08 (-0,02; 0,19) p = 0,1235
Poprawa w zakresie innych ocenianych PROs								
Zmniejszenie aktywności choroby w ocenie pacjenta (PtGA - VAS 100 mm) [-10 mm]			243	178* (73,4%)	122	59* (48,2%)	1,51 (1,24; 1,85) p < 0,0001 ; p < 0,0001^	0,25 (0,14; 0,35) NNT = 5 (3; 7) p < 0,0001
Zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych (Pain - VAS 100 mm) [-10 mm]	<i>ORAL Solo</i>	3 mies.	243	170* (70,0%)	122	59* (48,2%)	1,45 (1,18; 1,77) p = 0,0003 ; p < 0,01^	0,22 (0,11; 0,32) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001
Zmniejszenie nasilenia zmęczenia (FACIT-F) [4 pkt]			243	149* (61,4%)	122	55* (45,0%)	1,36 (1,09; 1,69) p = 0,0061 ; p < 0,05^	0,16 (0,05; 0,27) NNT = 7 (4; 19) p = 0,0031

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w tabeli przedstawiono dane z publikacji *Coombs 2010*;

*** w tabeli przedstawiono dane z publikacji *Strand 2015a*;

† w nawiasach kwadratowych podano minimalną wielkość różnicy istotnej klinicznie dla danej skali/wskaźnika; wartość ujemna MCID oznacza, że zmniejszenie liczby punktów oznacza poprawę w danej skali, wartość dodatnia MCID oznacza, że zwiększenie liczby punktów oznacza poprawę w danej skali.

^ dane przedstawione w publikacji;

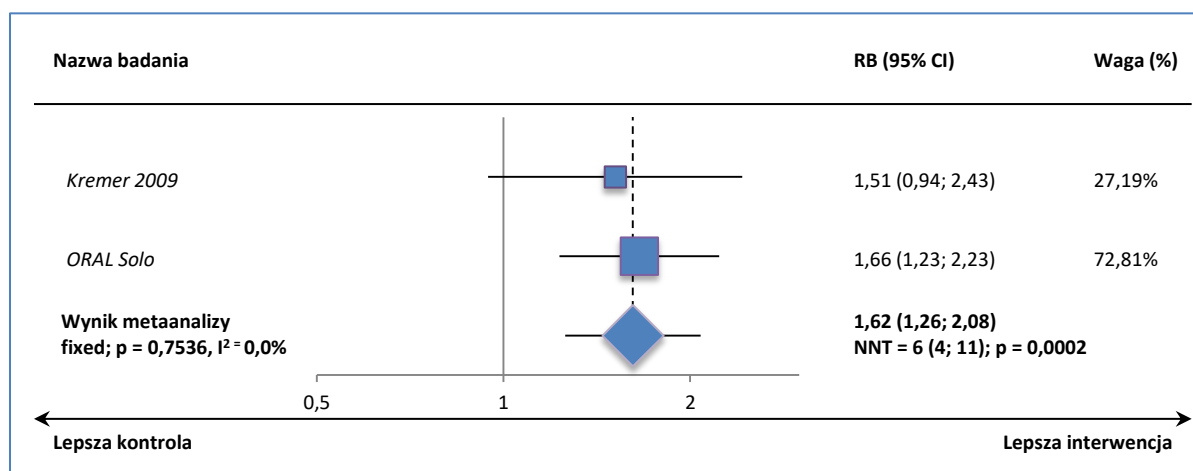
^^ dane odczytano z wykresu.

Metaanalizy danych z badań *Kremer 2009* i *ORAL Solo* wykazały, że chorzy leczeni tofacytynibem w porównaniu do pacjentów z grupy placebo istotnie częściej uzyskiwali klinicznie istotną poprawę w ocenie następujących kategorii kwestionariusza SF-36:

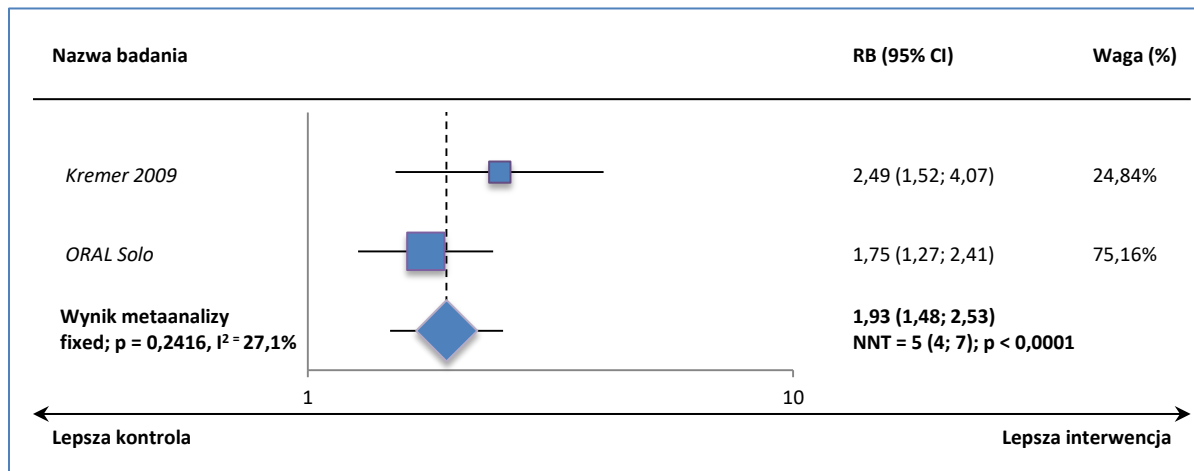
- ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF): RB = 1,62 (95% CI: 1,26; 2,08), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), p = 0,0002;
- wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP): RB = 1,93 (95% CI: 1,48; 2,53), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001;
- oceny bólu (BP): RB = 1,69 (95% CI: 1,37; 2,09), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), p < 0,0001;
- ogólnego postrzegania zdrowia (GH): RB = 1,43 (95% CI: 1,12; 1,83), NNT = 8 (95% CI: 5; 21), p = 0,0039;
- oceny vitalności (VT): RB = 1,42 (95% CI: 1,15; 1,76), NNT = 7 (95% CI: 4; 14), p = 0,0011;
- oceny funkcjonowania społecznego (SF): RB = 1,27 (95% CI: 1,06; 1,53), NNT = 9 (95% CI: 5; 32), p = 0,0112;
- oceny zdrowia psychicznego: RB = 1,28 (95% CI: 1,03; 1,57), NNT = 10 (95% CI: 5; 53), p = 0,0226.

Różnic między grupami nie stwierdzono tylko w przypadku osiągnięcia istotnej klinicznie poprawy wpływu stanu emocjonalnego na codzienne życie (RE). Poniżej zaprezentowano graficznie wyniki obliczeń, które wykonano metodą efektów stałych ze względu na nieistotną heterogeniczność danych z prób.

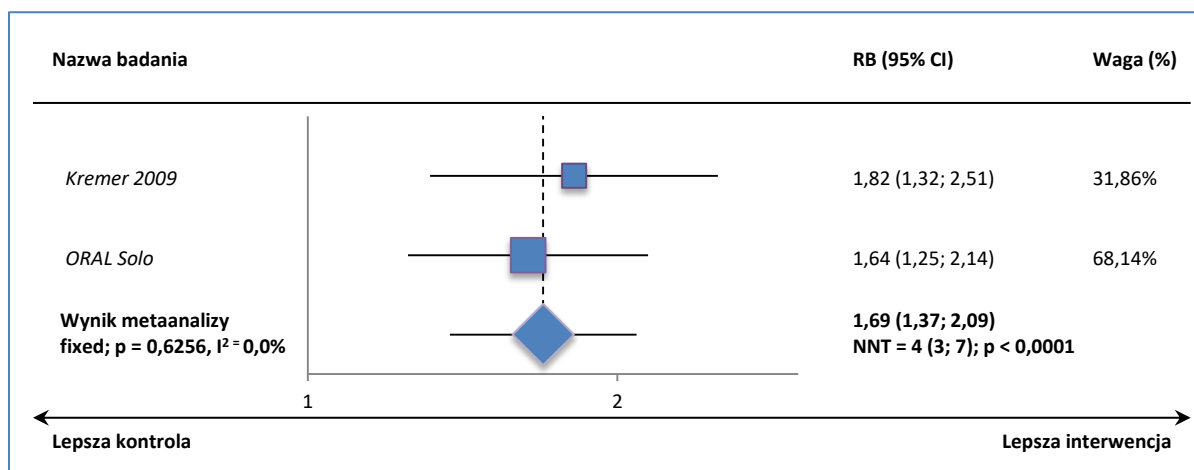
Wykres 93. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania *Kremer 2009* i *ORAL Solo*.



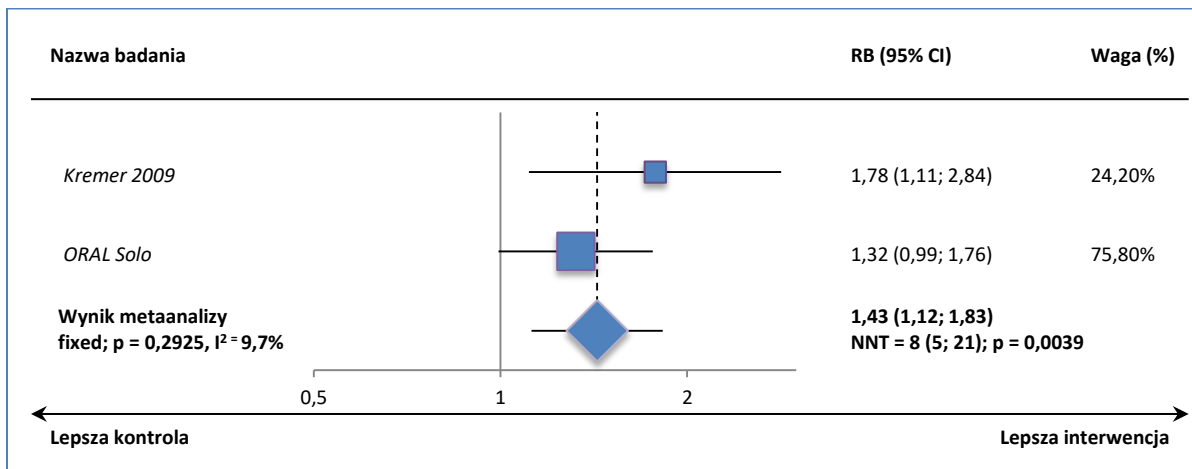
Wykres 94. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



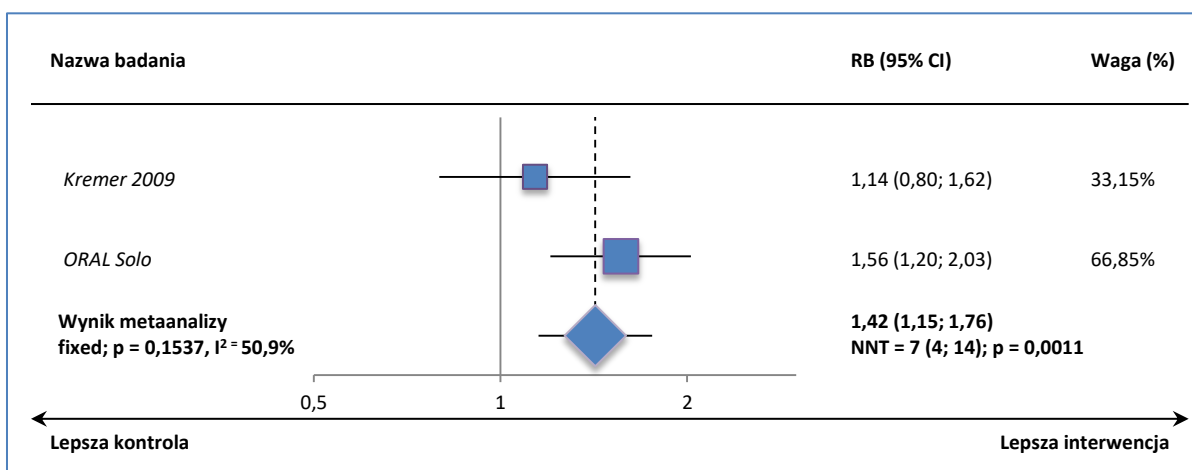
Wykres 95. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena bólu (BP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



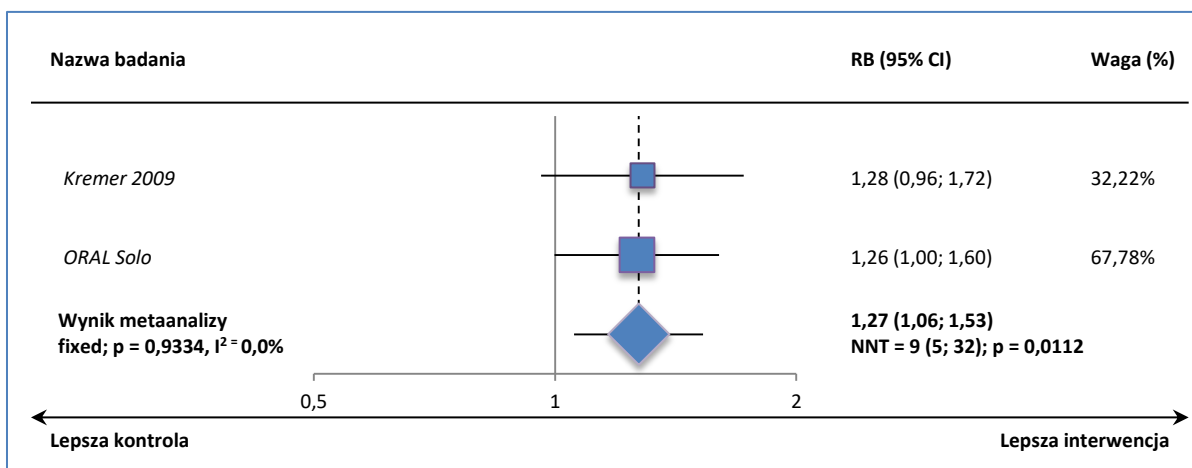
Wykres 96. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ogólnego postrzegania zdrowia (GH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



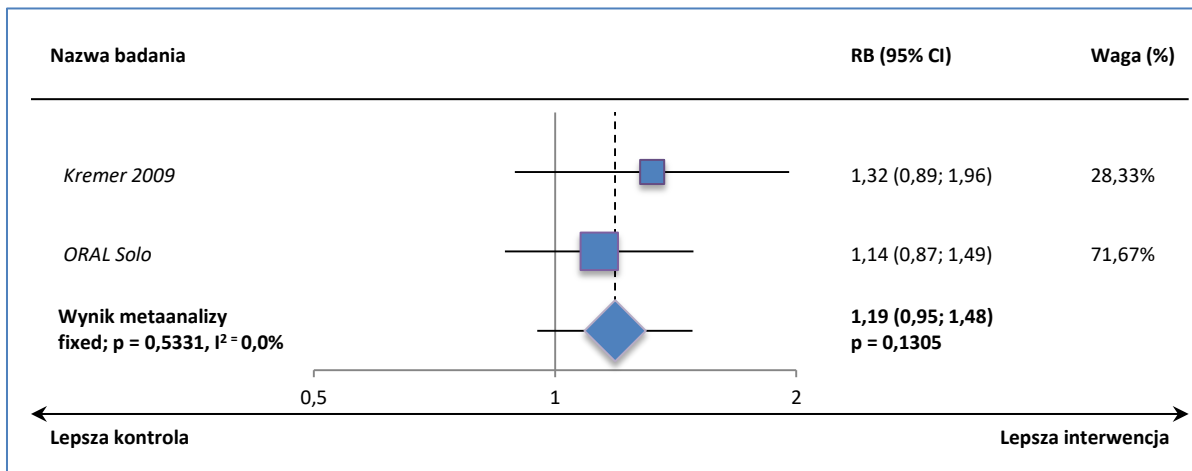
Wykres 97. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena witalności (VT) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



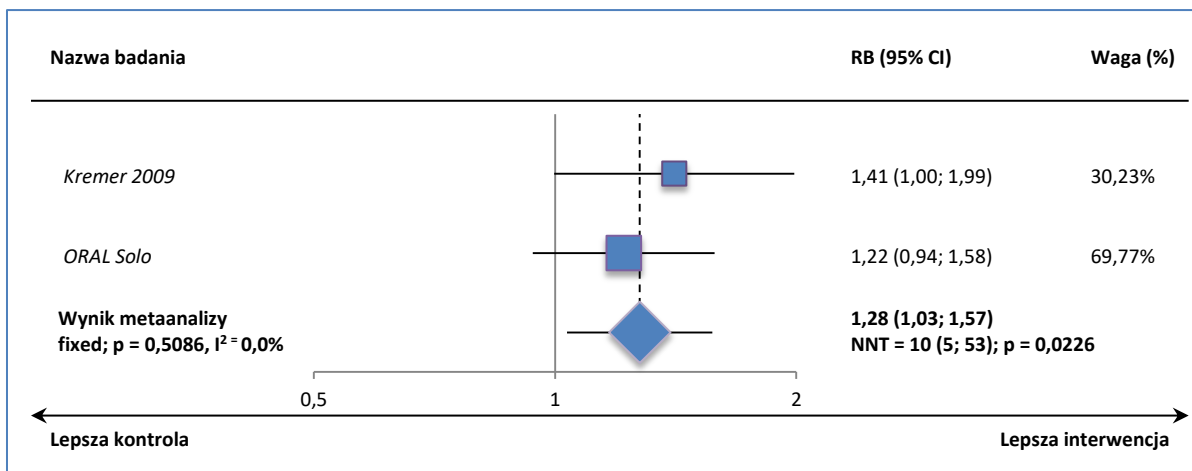
Wykres 98. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena funkcjonowania społecznego (SF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



Wykres 99. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



Wykres 100. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena zdrowia psychicznego (MH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



Ponadto na podstawie danych z próby *ORAL Solo* można wskazać, że terapia tofacytynibem prowadziła do częstszego uzyskiwania klinicznie istotnego zmniejszenia aktywności choroby, nasilenia dolegliwości bólowych oraz zmęczenia, odpowiednio RB = 1,51 (95% CI: 1,24; 1,85), RB = 1,45 (95% CI: 1,18; 1,77) i RB = 1,36 (95% CI: 1,09; 1,69).

1.6.5. Skuteczność kliniczna - TOFA mono vs ADA mono

W poniższej tabeli zestawiono informacje na temat skuteczności terapii tofacytynibem i adalimumabem, obu stosowanych w monoterapii w próbie *Fleischmann 2012*. Ponieważ w protokole tej próby, mimo wyróżnienia grupy adalimumabu, nie założono przeprowadzenia analizy porównawczej tofacytynibu z tym lekiem oraz z uwagi na małą liczebność grup obu leków, w niniejszym raporcie także

odstąpiono od porównawczej oceny statystycznej tych leków, a wyniki zaprezentowano w sposób opisowy.

Tabela 103. Ocena skuteczności; TOFA mono vs ADA mono; badanie Fleischmann 2012.

Punkt końcowy	TOFA 5 mg		ADA	
	N	n (%)	N	n (%)
Dane dychotomiczne; dane w grupach w postaci: n (%)				
Okres obserwacji: 3 miesiące				
ACR20	49	29* (59,2%)	53	19* (35,9%)
ACR50	49	18* (36,7%)	53	10* (18,9%)
ACR70	49	6* (12,2%)	53	2* (3,8%)
Odsetek chorych z remisją choroby wg DAS28(OB)	48	6* (12,4%^)	52	2* (3,4%^)
Dane ciągłe; dane w grupach w postaci: zmiana (SD)				
Okres obserwacji: 3 miesiące				
zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-DI	46	-0,51 (0,54*)	46	-0,35 (0,54*)^^
zmiana wskaźnika aktywności choroby DAS28(OB)	49	-2,19 (bd.)	53	-1,43 (bd.)^^^
zmiana wskaźnika aktywności choroby DAS28(CRP)	43	-1,89 (1,11*)	44	-1,30 (1,06*)
ocena aktywności choroby przez badacza	45	-35,56 (20,19*)	46	-29,96 (19,74*)
ocena aktywności choroby przez pacjenta	46	-31,15 (22,52*)	46	-18,66 (22,11*)
ocena bólu	46	-30,76 (22,31*)	46	-20,85 (21,97*)
zmiana liczby stawów bolesnych/wrażliwych	46	-16,24 (11,06*)	46	-11,22 (10,85*)
zmiana liczby stawów obrzękniętych	46	-9,53 (8,14*)	46	-8,49 (7,94*)
Ocena jakości życia wg SF-36 – podskala PCS	49	7,0 (bd.)	53	3,9 (bd.)
Ocena jakości życia wg SF-36 – podskala MCS	49	bd. **	53	bd. **

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w publikacji podano, że w żadnej z analizowanych grup nie stwierdzono istotnej poprawy w punktacji podskali oceniającej mentalne funkcjonowanie chorego;

^ dane odczytano z wykresu;

^^ po zmianie na TOFA 5 mg w 6. miesiącu zmiana ta wyniosła -0,46;

^^^ w 6. miesiącu zmiany te wyniosły odpowiednio -2,35 vs -2,03.

W badaniu *Fleischmann 2012* ACR20 stwierdzono u 59,2% chorych z grupy tofacytynibu i 35,9% pacjentów z grupy adalimumabu. Mniejszy odsetek pacjentów uzyskał z kolei ACR50 i ACR70, odpowiednio 36,7% vs 18,9% i 12,2% vs 3,8%. Remisję choroby wg DAS28(OB) osiągnęło natomiast odpo-

wiednio 12,4% i 3,4%. Poprawa stopnia niepełnosprawności ocenianego za pomocą kwestionariusza HAQ-DI wyniosła -0,51 (SD: 0,54) w grupie TOFA 5 mg i -0,35 (SD: 0,54) w grupie adalimumabu. Zmiana podskali SF-36 oceniającej stan fizyczny pacjentów wynosiła odpowiednio 7,0 i 3,9. Dodatkowo zaznaczono, że w żadnej z analizowanych grup nie stwierdzono istotnej poprawy w punktacji podskali oceniającej mentalne funkcjonowanie chorego.

Zmiana ADA → TOFA 5 mg

W 12. tygodniu terapii ADA odpowiedź w podgrupie chorych, sklasyfikowanych jako nieodpowiadający na leczenie, ACR20 stwierdzono u 4,8% pacjentów, a ACR50 i ACR70 – u 0% pacjentów. Po zmianie terapii na TOFA 5 mg dwa razy dziennie, w 24. tygodniu, odsetki te kształtowały się następująco: ACR20 – 52,6%, ACR50 – 21,1%, ACR70 – 10,5%. Wśród chorych z grupy ADA, wykazujących odpowiedź na leczenie, odsetki poszczególnych rodzajów odpowiedzi w 12. tygodniu wyniosły: ACR20 – 80,0%, ACR50 – 44,0% i ACR70 – 8,0%, a w 24. tygodniu (po zmianie terapii na TOFA 5 mg): ACR20 – 71,4%, ACR50 – 42,9% i ACR70 – 23,8%. Do 12. tygodnia u chorych z grupy ADA nie zaobserwowano poprawy wyniku DAS28(OB) < 2,6 punktu, natomiast w 24. tygodniu taką wartość uzyskało 3,9%, którzy zmienili ADA na TOFA 5 mg. Podobny trend zaobserwowano dla oceny DAS28(CRP). W przypadku HAQ-DI, w grupie ADA nie stwierdzono istotnej poprawy w 12. tygodniu ani w 24. tygodniu (po zmianie terapii na TOFA 5 mg).

1.6.6. Bezpieczeństwo – TOFA mono vs placebo

We wszystkich włączonych badaniach ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków. Badania przedstawiały informacje na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*).

1.6.6.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Informacje na temat odsetka i liczby chorych z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi przedstawiono we wszystkich analizowanych próbach. Dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 104. Liczba i odsetek chorych z AEs ogółem; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.

Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 6 miesięcy w badaniu Fleischmann 2012, 3 miesiące w badaniach ORAL Solo i Tanaka 2015 oraz 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009						
Fleischmann 2012	49	27 (55,1%)	34 [^]	16 (47,1%)	1,17 (0,76; 1,81) p = 0,4792	0,08 (-0,14; 0,30) p = 0,4697
Kremer 2009	61	36 (59%)	65	38 (59%)	1,01 (0,75; 1,35) p = 0,9496	0,01 (-0,17; 0,18) p = 0,9496
ORAL Solo	243	124 (51,0%) ^{^^#}	122	67 (54,9%) ^{^^#}	0,93 (0,76; 1,14) p = 0,4772	-0,04 (-0,15; 0,07) p = 0,4818
Tanaka 2015	52	29 (55,8%) [‡]	52	23 (44,2%) [‡]	1,26 (0,85; 1,86) p = 0,2435	0,12 (-0,08; 0,31) p = 0,2362

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w okresie od 3-6 mies. w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg liczby i odsetki te wyniosły 97 (39,9%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 22 (36,1%); liczba zdarzeń odpowiednio 170 vs 40;

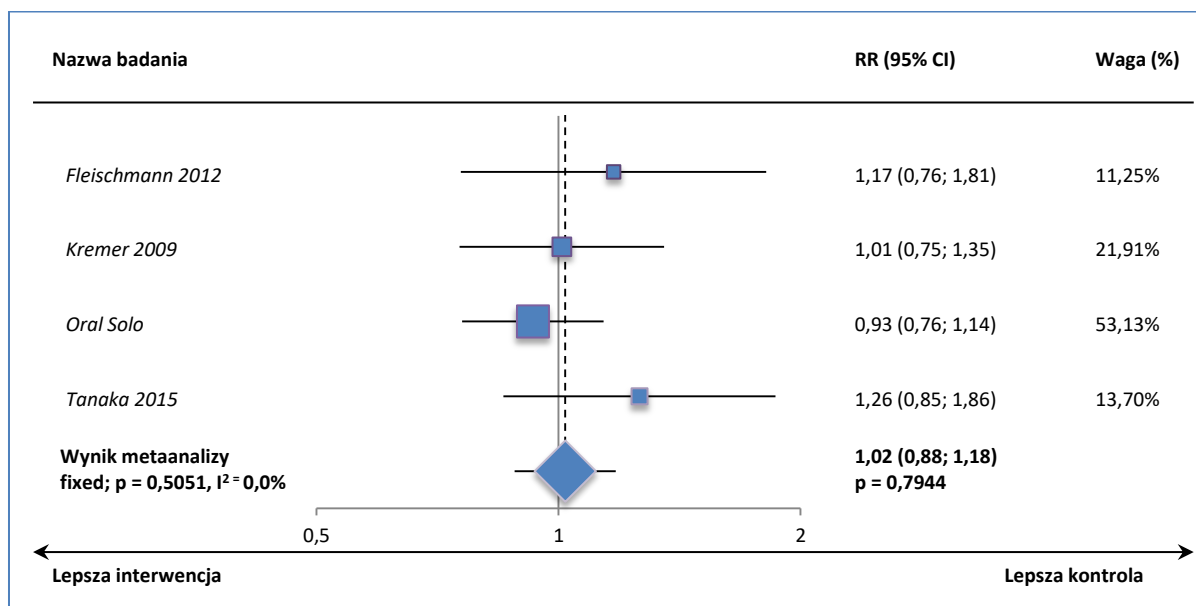
[^] przedstawiono dane dla pacjentów, którzy przez cały okres otrzymywali PBO (bez chorych, którzy w 12. tygodniu zostali przydzieleni do terapii TOFA 5 mg);

^{^^} liczba AEs wyniosła odpowiednio 279 vs 127;

[‡] liczba AEs wyniosła odpowiednio 42 vs 41.

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. Wnioskowanie to potwierdziła wykonana metaanaliza – ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wyniosło 1,02 (95% CI: 0,88; 1,18), p = 0,7944. Obliczenia przeprowadzono metodą efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,5051).

Wykres 101. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



1.6.6.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Informacje na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, odnalezione jedynie w próbie *Kremer 2009*, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 105. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; TOFA mono vs placebo; badanie *Kremer 2009*.

Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 1,5 miesiąca w próbie <i>Kremer 2009</i>						
<i>Kremer 2009</i>	61	23 (38%)	65	21 (32%)	1,17 (0,72; 1,88) p = 0,5259	0,05 (-0,11; 0,22) p = 0,5252

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przedstawiono dane dla pacjentów, którzy przez cały okres otrzymywali PBO (bez chorych, którzy w 12. tygodniu zostali przydzieleni do terapii TOFA 5 mg);

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono ogółem u 38% chorych leczonych tofacytynibem i 32% pacjentów z grupy kontrolnej. Obserwowane różnice między grupami nie były istotne statystycznie, RR = 1,17 (95% CI: 0,72; 1,88).

Ponadto w próbie tej podano informacje na temat częstości poszczególnych AEs, jak i zdarzeń niepożądanych dotyczących układów narządów, które badacze uznali za związane z prowadzoną terapią. Dane zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 106. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; TOFA mono vs placebo; badanie *Kremer 2009*.

AEs	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 1,5 miesiąca w próbie <i>Kremer 2009</i>						
zaburzenia krwi i układu limfatycznego	61	4 (6,6%)	65	1 (1,5%)	4,26 (0,49; 37,08) p = 0,1890	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1537
niedokrwistość	61	0 (0%)	65	1 (1,5%)	0,35 (0,01; 8,55) p = 0,5233	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4758
leukopenia	61	1 (1,6%)	65	1 (1,5%)	1,07 (0,07; 16,66) p = 0,9639	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9639
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	61	12 (19,7%)	65	5 (7,7%)	2,56 (0,96; 6,83) p = 0,0612	0,12 (0,00; 0,24) p = 0,0484
ból górnej części brzucha	61	4 (6,6%)	65	0 (0%)	9,58 (0,53; 174,31) p = 0,1268	0,07 (0,00; 0,13) p = 0,0583
nudności	61	4 (6,6%)	65	2 (3,1%)	2,13 (0,40; 11,22) p = 0,3719	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3629
zakażenia	61	6 (9,8%)	65	9 (13,8%)	0,71 (0,27; 1,88) p = 0,4905	-0,04 (-0,15; 0,07) p = 0,4844

AEs	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
grypa	61	1 (1,6%)	65	0 (0%)	3,19 (0,13; 76,93) p = 0,4745	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4611
zakażenie górnych dróg oddechowych	61	0 (0%)	65	3 (4,6%)	0,15 (0,01; 2,88) p = 0,2097	-0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,1218
zakażenie dróg moczowych	61	1 (1,6%)	65	1 (1,5%)	1,07 (0,07; 16,66) p = 0,9639	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9639
zaburzenia metaboliczne i odżywiania	61	2 (3,3%)	65	0 (0%)	5,32 (0,26; 108,69) p = 0,2773	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2275
hipercholesterolemia	61	2 (3,3%)	65	0 (0%)	5,32 (0,26; 108,69) p = 0,2773	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2275
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	61	2 (3,3%)	65	2 (3,1%)	1,07 (0,15; 7,33) p = 0,9485	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9486
ból stawów	61	0 (0%)	65	1 (1,5%)	0,35 (0,01; 8,55) p = 0,5233	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4758
pogorszenie reumatoidalnego zapalenia stawów	61	1 (1,6%)	65	0 (0,0%)	3,19 (0,13; 76,93) p = 0,4745	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4611
zaburzenia układu nerwowego	61	8 (13,1%)	65	5 (7,7%)	1,70 (0,59; 4,93) p = 0,3245	0,05 (-0,05; 0,16) p = 0,3190
zawroty głowy	61	0 (0%)	65	1 (1,5%)	0,35 (0,01; 8,55) p = 0,5233	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4758
ból głowy	61	8 (13,1%)	65	5 (7,7%)	1,70 (0,59; 4,93) p = 0,3245	0,05 (-0,05; 0,16) p = 0,3190

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości poszczególnych AEs związanych z leczeniem obserwowanych w badaniu *Kremer 2009*.

1.6.6.3. Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane

Poniższa tabela zawiera liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono ciężkie zdarzenia niepożądane – dane pochodzą z wszystkich badań uwzględnionych w tej części raportu.

Tabela 107. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA mono vs placebo; badania *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009*, *ORAL Solo* i *Tanaka 2015*.

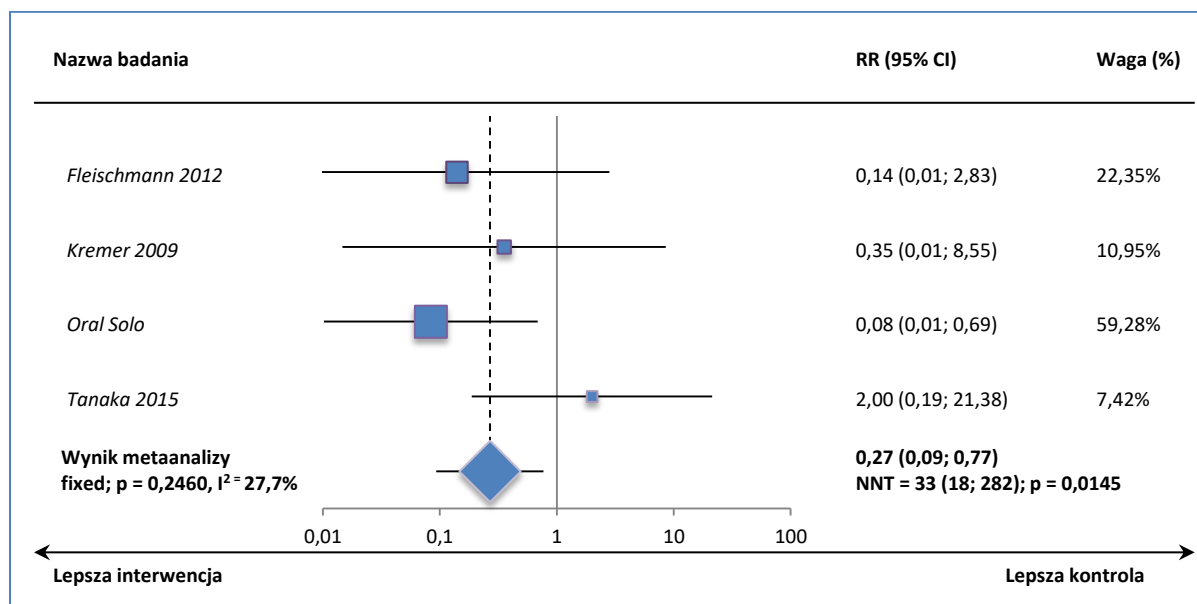
Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 6 miesięcy w badaniu <i>Fleischmann 2012</i>, 3 miesiące w badaniach <i>ORAL Solo</i> i <i>Tanaka 2015</i> oraz 1,5 miesiąca w próbie <i>Kremer 2009</i>						
<i>Fleischmann 2012</i>	49	0 (0%)	34 [^]	2 (5,9%)**	0,14 (0,01; 2,83) p = 0,1998	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,1985

Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<i>Kremer 2009</i>	61	0 (0%)	65	1 (1,5%*)†	0,35 (0,01; 8,55) p = 0,5233	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4758
<i>ORAL Solo</i>	243	1 (0,4%)†^	122	6 (4,9%)†^	0,08 (0,01; 0,69) p = 0,0209	-0,05 (-0,08; -0,01) NNT = 23 (12; 171) p = 0,0243
<i>Tanaka 2015</i>	52	2 (3,8%)‡#	52	1 (1,9%)	2,00 (0,19; 21,38) p = 0,5664	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5573

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ** w tym jeden przypadek ciężkiego zakażenia;
- ‡ zdarzenia doprowadziły do wycofania pacjentów z badania;
- # półpasiec i postherpetyczny paraliż nerwu uznany przez badaczy za związany z półpaścem;
- ## w okresie od 3-6 w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg liczby i odsetki te wyniosły 5 (2,1%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 1 (1,6%); w tym po jednym przypadku ciężkiego zakażenia;
- ^ przedstawiono dane dla pacjentów, którzy przez cały okres otrzymywali PBO (bez chorych, którzy w 12. tygodniu zostali przydzieleni do terapii TOFA 5 mg);
- ^^ zapalenie płuc wywołane przez *Staphylococcus aureus*;
- † w tym żadnego przypadku ciężkiego zakażenia.

W większości analizowanych badań różnice w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych były nieistotne statystycznie między wyróżnionymi grupami. Jedynie w badaniu *ORAL Solo* odnotowano, że ryzyko wystąpienia takich AEs było o 92% niższe podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do placebo. Podobnie metaanaliza danych z pojedynczych prób wykazała, że częstość wystąpienia takich zdarzeń jest istotnie niższa podczas terapii tofacytynibem w odniesieniu do placebo, RR = 0,27 (95% CI: 0,09, 0,77), NNT = 33 (95% CI: 18; 282), p = 0,0145.

Wykres 102. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; TOFA mono vs placebo; badania *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009*, *ORAL Solo* i *Tanaka 2015*.



1.6.6.4. Poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane

Dane na temat liczby i odsetka pacjentów, u których zaobserwowano poważne AEs zamieszczono w tabeli poniżej – szczegółowe dane odnaleziono w próbach *Fleischmann 2012* i *Tanaka 2011*.

Tabela 108. Liczba i odsetek chorych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012 i Tanaka 2015.

Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 6 miesięcy w badaniu <i>Fleischmann 2012</i> oraz 3 miesiące w badaniu <i>Tanaka 2015</i>						
<i>Fleischmann 2012</i>	49	1 (2,0%)	34 [^]	2 (5,9%)	0,35 (0,03; 3,68) p = 0,3794	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,3946
<i>Tanaka 2015</i>	52	1 (%*) ^{^^}	52	0 (0%*)	5,00 (0,25; 101,68) p = 0,2950	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2295

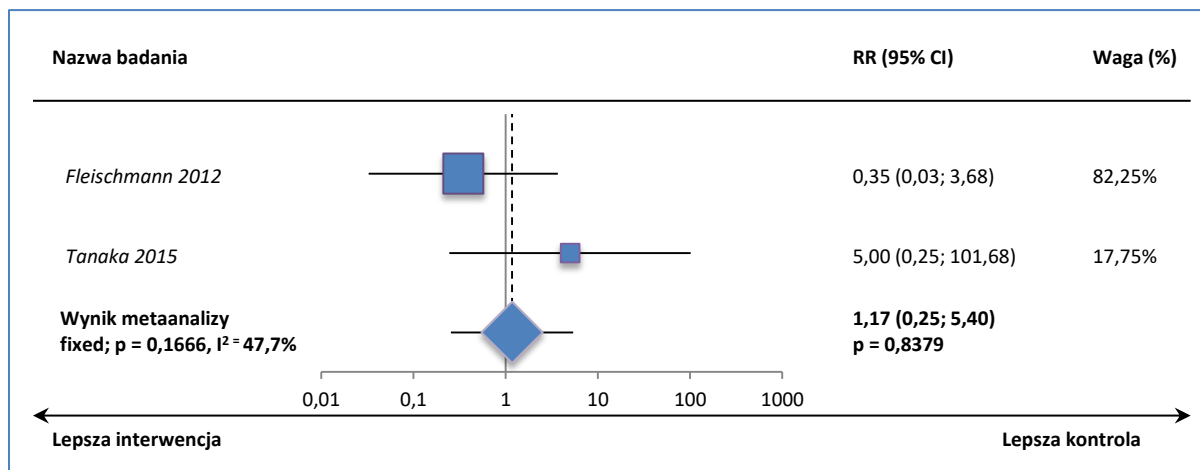
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przedstawiono dane dla pacjentów, którzy przez cały okres otrzymywali PBO (bez chorych, którzy w 12. tygodniu zostali przydzieleni do terapii TOFA 5 mg);

^{^^} upadek i złamanie kości wieńcowej i pierszelowej.

W obu badaniach częstość przerwania terapii z powodu AEs była porównywalne między tofacytynibem a grupą kontrolną. Potwierdziła to także metaanaliza danych z tych prób: RR = 1,17 (95% CI: 0,25; 5,40). W pozostałych próbach nie przedstawiono informacji o takich zdarzeniach ogółem, jedynie w badaniu *ORAL Solo* podano, że w okresie 6 miesięcy 32 poważne AEs wystąpiły łącznie u 24 pacjentów (leczonych TOFA 5 lub 10 mg lub z grupy placebo).

Wykres 103. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012 i Tanaka 2015.



1.6.6.5. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

We wszystkich analizowanych próbach odnaleziono dane na temat liczb oraz odsetków pacjentów, u których zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania terapii. Pozyskane informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 109. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.

Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres obserwacji: 6 miesięcy w badaniu Fleischmann 2012, 3 miesiące w badaniach ORAL Solo i Tanaka 2015 oraz 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009						
<i>Fleischmann 2012</i>	49	1 (2,0%) ^{^^}	34 [^]	1 (2,9%) ^{^^}	0,69 (0,04; 10,71) p = 0,7936	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7988
<i>Kremer 2009</i>	61	1** (1,6%*)	65	3** (4,6%*)	0,36 (0,04; 3,32) p = 0,3642	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3321
<i>ORAL Solo</i>	243	2 (0,8%) [#]	122	5 (4,1%) [#]	0,20 (0,04; 1,02) p = 0,0529	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0825
<i>Tanaka 2015</i>	52	2 (3,8%)	52	2 (3,8%)	1,00 (0,15; 6,83) p = 1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** jedno uznane za związane z leczeniem;

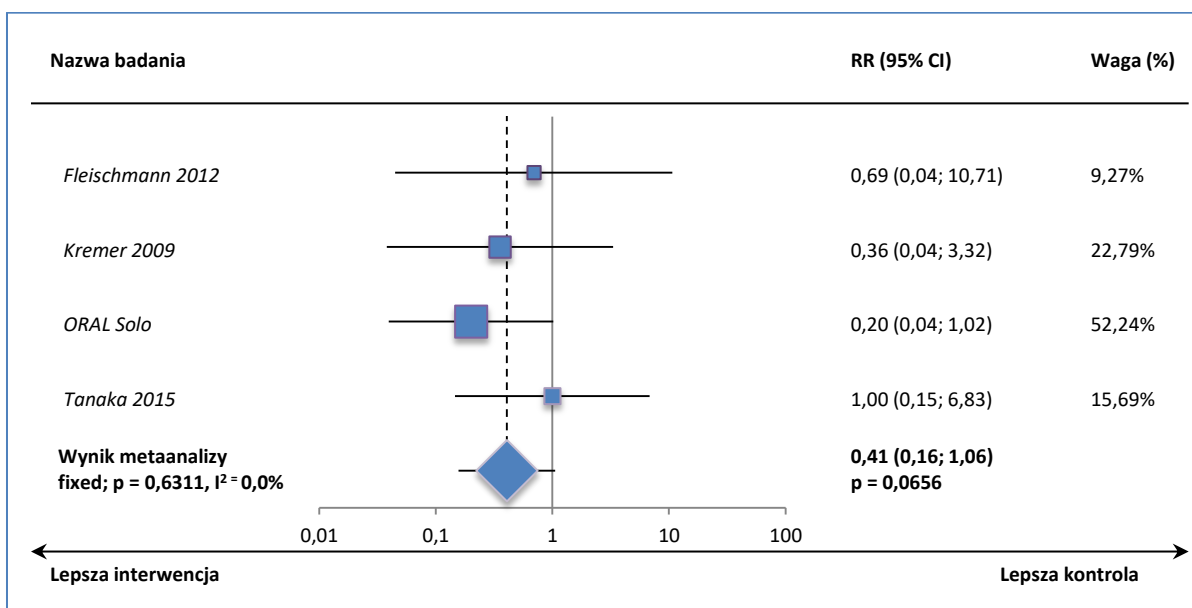
w okresie od 3-6 w grupie pacjentów leczonych od początku TOFA 5 mg liczby i odsetki te wyniosły 1 (0,4%), a w grupie pacjentów, którym TOFA 5 mg włączono po 3 miesiącach stosowania placebo 0 (0%);

[^] przedstawiono dane dla pacjentów, którzy przez cały okres otrzymywali PBO (bez chorych, którzy w 12. tygodniu zostali przydzieleni do terapii TOFA 5 mg);

^{^^} większość sklasyfikowana jako łagodne i umiarkowane.

W żadnym z pojedynczych badań nie stwierdzono różnic między tofacytynibem a placebo w częstotliwości występowania przerwania leczenia z powodu AEs. Wyniki te potwierdziła metaanaliza danych, RR = 0,41 (95% CI: 0,16; 1,06); p = 0,0656.

Wykres 104. Metaanaliza ryzyka przerwania terapii z powodu AEs; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



1.6.6.6. Zgony

W badaniach *Fleischmann 2012*, *Kremer 2009* i *Tanaka 2015* badacze jednoznacznie zaznaczyli, że nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w grupach TOFA 5 mg i PBO. Z kolei w próbie *ORAL Solo* podano, że przypadek zgonu nastąpił jedynie w grupie TOFA 10 mg, która nie była opisywana w analizowanym raporcie.

1.6.6.7. Poszczególne zdarzenia niepożądane

We wszystkich włączonych do niniejszego rozdziału badaniach podano informacje o częstości poszczególnych AEs. W próbie *Fleischmann 2012* przedstawiono informacje o AEs występujących u $\geq 5\%$ chorych i > 2 pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup, w badaniu *Kremer 2009* o AEs u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup, w próbie *ORAL Solo* o zdarzeniach niepożądanych u > 2 chorych w którejkolwiek z grup, a w próbie *Tanaka 2015* o AEs występujących u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z wyróżnionych schematów leczenia. Ponieważ w badaniu *Fleischmann 2012* dla grupy TOFA 5 mg przedstawiono jedynie wyniki dla 24. tygodnia, a dla grupy PBO dane dla 12. tygodnia i nie zaprezentowano osobno informacji dla chorych bez zmiany PBO na TOFA 5 mg w okresie 24. tygodni, dla badania tego nie liczone RR oraz nie brano go pod uwagę w wykonywanych metaanalizach. Dane zebrano w tabeli – pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 110. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.

AEs	Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy RR (95% CI)**, p, I ² , p heterogeniczności*
		N	n (%)	N	n (%)			
Poszczególne AEs								
Okres obserwacji: 6 i 3 miesiące w badaniach Fleischmann 2012[^], 3 miesiące w badaniach ORAL Solo^{##} i Tanaka 2015 oraz 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009								
biegunka	Fleischmann 2012	49	3 (6,1%)	59	1 (1,7%)	nd. [^]	nd. [^]	nd. [^]
	ORAL Solo	243	11 (4,5%)	122	3 (2,5%)	1,84 (0,52; 6,48) p = 0,3417	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2853	1,20 (0,41; 3,48), p = 0,7349, I ² = 44,5%, p = 0,1794
	Tanaka 2015	52	0 (0%)	52	2 (3,8%)	0,20 (0,01; 4,07) p = 0,2950	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2295	
ból górnej części brzucha	Fleischmann 2012	49	0 (0%)	59	2 (3,4%)	nd. [^]	nd. [^]	nd. [^]
	Kremer 2009	61	4 (6,6%)	65	0 (0%)	9,58 (0,53; 174,31) p = 0,1268	0,07 (0,00; 0,13) p = 0,0583	7,84 (1,03; 59,84), NNH = 28 (17; 95), p = 0,0471, I² = 0,0%, p = 0,8551
	ORAL Solo	243	6 (2,5%)	122	0 (0%)	6,55 (0,37; 115,38) p = 0,1989	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0364	
nudności	Fleischmann 2012	49	2 (4,1%)	59	0 (0%)	nd. [^]	nd. [^]	nd. [^]
	Kremer 2009	61	4 (6,6%)	65	3 (4,6%)	1,42 (0,33; 6,09) p = 0,6363	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6358	1,28 (0,48; 3,41), p = 0,6265, I ² = 0,0%, p = 0,8481
	ORAL Solo	243	7 (2,9%)	122	3 (2,5%)	1,17 (0,31; 4,45) p = 0,8163	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8113	
dyskomfort w klatce piersiowej	Fleischmann 2012	49	0 (0%)	59	0 (0%)	nd. [^]	nd. [^]	nd. [^]
zapalenie oskrzeli	Fleischmann 2012	49	2 (4,1%)	59	1 (1,7%)	nd. [^]	nd. [^]	nd. [^]
	ORAL Solo	243	3 (1,2%)	122	1 (0,8%)	1,51 (0,16; 14,33) p = 0,7216	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7011	-
	Tanaka 2015	52	0 (0%)	52	0 (0%)	-	-	-
zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła	Fleischmann 2012	49	2 (4,1%)	59	1 (1,7%)	nd. [^]	nd. [^]	nd. [^]
	ORAL Solo	243	4 (1,6%)	122	2 (1,6%)	1,00 (0,19; 5,41) p = 0,9962	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9962	1,00 (0,41; 2,46), p = 0,9978, I ² = 0,0%, p = 0,9968
	Tanaka 2015	52	6 (11,5%)	52	6 (11,5%)	1,00 (0,34; 2,90) p = 1,0000	0,00 (-0,12; 0,12) p = 1,0000	
zakażenie górnych dróg oddechowych	Fleischmann 2012	49	2 (4,1%)	59	2 (3,4%)	nd. [^]	nd. [^]	nd. [^]
	Kremer 2009	61	0 (0%)	65	4 (6,2%)	0,12 (0,01; 2,15) p = 0,1492	-0,06 (-0,13; 0,00) p = 0,0625	0,63 (0,26; 1,52), p = 0,3079, I ² = 46,0%, p = 0,1735
	ORAL Solo	243	11 (4,5%)	122	6 (4,9%)	0,92 (0,35; 2,43) p = 0,8671	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8688	
	Tanaka 2015	52	0 (0%)	52	0 (0%)	-	-	-
zakażenie dróg moczowych	Fleischmann 2012	49	5 (10,2%)	59	3 (5,1%)	nd. [^]	nd. [^]	nd. [^]
	Kremer 2009	61	1 (1,6%)	65	2 (3,1%)	0,53 (0,05; 5,73) p = 0,6033	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,5929	0,62 (0,18; 2,19), p = 0,4632,

AEs	Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy RR (95% CI)**, p, I ² , p heterogeniczności*
		N	n (%)	N	n (%)			
	<i>ORAL Solo</i>	243	4 (1,6%)	122	3 (2,5%)	0,67 (0,15; 2,94) p = 0,5953	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6163	I ² = 0,0%, p = 0,8728
	<i>Fleischmann 2012</i>	49	0 (0%)	59	1 (1,7%)	nd.^	nd.^	nd.^
grypa	<i>Kremer 2009</i>	61	3 (4,9%)	65	2 (3,1%)	1,60 (0,28; 9,24) p = 0,6004	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5989	0,61 (0,20; 1,83), p = 0,3770, I ² = 55,1%, p = 0,1357
	<i>ORAL Solo</i>	243	2 (0,8%)	122	4 (3,3%)	0,25 (0,05; 1,35) p = 0,1076	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1518	
hipertriglicerydemia	<i>Fleischmann 2012</i>	49	0 (0%)	59	0 (0%)	nd.^	nd.^	nd.^
	<i>ORAL Solo</i>	243	2 (0,8%)	122	0 (0%)	2,52 (0,12; 52,10) p = 0,5497	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3402	-
ból pleców	<i>Fleischmann 2012</i>	49	0 (0%)	59	1 (1,7%)	nd.^	nd.^	nd.^
	<i>ORAL Solo</i>	243	5 (2,1%)	122	2 (1,6%)	1,26 (0,25; 6,38) p = 0,7841	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7755	-
	<i>Fleischmann 2012</i>	49	2 (4,1%)	59	1 (1,7%)	nd.^	nd.^	nd.^
ból głowy	<i>Kremer 2009</i>	61	10 (16,4%)	65	6 (9,2%)	1,78 (0,69; 4,59) p = 0,2360	0,07 (-0,04; 0,19) p = 0,2284	1,94 (0,94; 4,00), p = 0,0711, I ² = 0,0%, p = 0,9669
	<i>ORAL Solo</i>	243	13 (5,3%)	122	3 (2,5%)	2,18 (0,63; 7,49) p = 0,2179	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1509	
	<i>Tanaka 2015</i>	52	2 (3,8%)	52	1 (1,9%)	2,00 (0,19; 21,38) p = 0,5664	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5573	
	<i>Fleischmann 2012</i>	49	0 (0%)	59	1 (1,7%)	nd.^	nd.^	nd.^
zawroty głowy	<i>Kremer 2009</i>	61	0 (0%)	65	1 (1,5%)	0,35 (0,01; 8,55) p = 0,5233	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4758	0,37 (0,10; 1,43), p = 0,1503, I ² = 0,0%, p = 0,9734
	<i>ORAL Solo</i>	243	3 (1,2%)	122	4 (3,3%)	0,38 (0,09; 1,66) p = 0,1962	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2457	
świąd	<i>Fleischmann 2012</i>	49	0 (0%)	59	0 (0%)	nd.^	nd.^	nd.^
wysypka	<i>Fleischmann 2012</i>	49	1 (2,0%)	59	1 (1,7%)	nd.^	nd.^	nd.^
nadciśnienie tętnicze	<i>Fleischmann 2012</i>	49	1 (2,0%)	59	1 (1,7%)	nd.^	nd.^	nd.^
	<i>ORAL Solo</i>	243	2 (0,8%)	122	2 (1,6%)	0,50 (0,07; 3,52) p = 0,4881	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5261	-
	<i>Tanaka 2015</i>	52	0 (0%)	52	0 (0%)	-	-	-
niedokrwistość	<i>Kremer 2009</i>	61	1 (1,6%)	65	3 (4,6%)	0,36 (0,04; 3,32) p = 0,3642	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3321	0,67 (0,18; 2,46), p = 0,5411, I ² = 0,0%, p = 0,4657
	<i>ORAL Solo</i>	243	4 (1,6%)	122	2 (1,6%)	1,00 (0,19; 5,41) p = 0,9962	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9962	
leukopenia	<i>Kremer 2009</i>	61	2 (3,3%)	65	1 (1,5%)	2,13 (0,20; 22,91) p = 0,5323	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5259	1,88 (0,28; 12,56), p = 0,5154, I ² = 0,0%, p = 0,8658
	<i>ORAL Solo</i>	243	1 (0,4%)	122	0 (0%)	1,51 (0,06; 36,85) p = 0,7996	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5888	
hipercholesterolemia	<i>Kremer 2009</i>	61	2 (3,3%)	65	0 (0%)	5,32 (0,26; 108,69) p = 0,2773	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2275	3,13 (0,38; 25,60), p = 0,2877, I ² = 0,0%, p = 0,5727
	<i>ORAL Solo</i>	243	1 (0,4%)	122	0 (0%)	1,51 (0,06; 36,85) p = 0,7996	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5888	

AEs	Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy RR (95% CI)**, p, I ² , p heterogeniczności*
		N	n (%)	N	n (%)			
	Tanaka 2015	52	0 (0%)	52	0 (0%)	-	-	-
ból stawów	Kremer 2009	61	3 (4,9%)	65	6 (9,2%)	0,53 (0,14; 2,04) p = 0,3575	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,3415	0,45 (0,16; 1,31), p = 0,1436, I ² = 0,0%, p = 0,6822
	ORAL Solo	243	2 (0,8%)	122	3 (2,5%)	0,33 (0,06; 1,98) p = 0,2271	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2809	
pogorszenie RZS	Kremer 2009	61	1 (1,6%)	65	4 (6,2%)	0,27 (0,03; 2,32) p = 0,2307	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1836	0,72 (0,23; 2,20), p = 0,5597, I ² = 39,0%, p = 0,1940
	ORAL Solo	243	6 (2,5%)	122	1 (0,8%)	3,01 (0,37; 24,74) p = 0,3047	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2001	
	Tanaka 2015	52	0 (0%)	52	2 (3,8%)	0,20 (0,01; 4,07) p = 0,2950	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2295	
zaparcia	ORAL Solo	243	5 (2,1%)	122	3 (2,5%)	0,84 (0,20; 3,44) p = 0,8050	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8103	0,72 (0,22; 2,42), p = 0,6007, I ² = 0,0%, p = 0,7144
	Tanaka 2015	52	1 (1,9%)	52	2 (3,8%)	0,50 (0,05; 5,35) p = 0,5664	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5573	
nieżyt żołądka	ORAL Solo	243	3 (1,2%)	122	3 (2,5%)	0,50 (0,10; 2,45) p = 0,3943	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4357	-
	Tanaka 2015	52	0 (0%)	52	0 (0%)	-	-	-
upadek	ORAL Solo	243	0 (0%)	122	0 (0%)	-	-	-
	Tanaka 2015	52	1 (1,9%)	52	0 (0%)	3,00 (0,13; 71,99) p = 0,4980	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4658	-
zakażenia	Fleischmann 2012	49	17 (34,7%)#	34^^	6 (17,6%)#	1,97 (0,86; 4,47) p = 0,1068	0,17 (-0,01; 0,36) p = 0,0707	1,25 (0,77; 2,01), p = 0,3623, I ² = 50,8%, p = 0,1540
	Kramer 2012	61	15 (24,6%)#	65	17 (26,2%)#	0,94 (0,52; 1,71) p = 0,8404	-0,02 (-0,17; 0,14) p = 0,8402	
	ORAL Solo†	243	1 (0,4%*)	122	1 (0,8%*)	0,50 (0,03; 7,96) p = 0,6250	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6551	
zastoinowa niewydolność serca		243	0 (0%)	122	0 (0%)	-	-	-
neutropenia		243	0 (0%)	122	0 (0%)	-	-	-
ból ucha		243	0 (0%)	122	1 (0,8%)	0,17 (0,01; 4,09) p = 0,2736	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4266	-
ból brzucha		243	3 (1,2%)	122	1 (0,8%)	1,51 (0,16; 14,33) p = 0,7216	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7011	-
nadwrażliwość brzucha		243	3 (1,2%)	122	0 (0%)	3,53 (0,18; 67,77) p = 0,4030	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1953	-
niestrawność	ORAL Solo	243	5 (2,1%)	122	4 (3,3%)	0,63 (0,17; 2,30) p = 0,4813	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5096	-
owrzodzenie jamy ustnej		243	3 (1,2%)	122	0 (0%)	3,53 (0,18; 67,77) p = 0,4030	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1953	-
wymioty		243	4 (1,6%)	122	2 (1,6%)	1,00 (0,19; 5,41) p = 0,9962	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9962	-
obrzęk obwodowy		243	7 (2,9%)	122	3 (2,5%)	1,17 (0,31; 4,45) p = 0,8163	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8113	-
gorączka		243	2 (0,8%)	122	3 (2,5%)	0,33 (0,06; 1,98) p = 0,2271	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2809	-
nieżyt żołądka i jelit		243	3 (1,2%)	122	1 (0,8%)	1,51 (0,16; 14,33) p = 0,7216	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7011	-

AEs	Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy RR (95% CI)**, p, I ² , p heterogeniczności*
		N	n (%)	N	n (%)			
zapalenie zatok		243	1 (0,4%)	122	1 (0,8%)	0,50 (0,03; 7,96) p = 0,6250	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6551	-
zwiększona aktywność fosfokinazy kreatyninowej we krwi		243	3 (1,2%)	122	1 (0,8%)	1,51 (0,16; 14,33) p = 0,7216	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7011	-
parestezja		243	6 (2,5%)	122	0 (0%)	6,55 (0,37; 115,38) p = 0,1989	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0364	-
niepokój		243	4 (1,6%)	122	1 (0,8%)	2,01 (0,23; 17,77) p = 0,5308	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4741	-
kaszel		243	3 (1,2%)	122	0 (0%)	3,53 (0,18; 67,77) p = 0,4030	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1953	-
łyśnienie		243	4 (1,6%)	122	0 (0%)	4,54 (0,25; 83,59) p = 0,3090	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1117	-
hiperlipidemia		52	2 (3,8%)	52	0 (0%)	5,00 (0,25; 101,68) p = 0,2950	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2295	-
wzrost stężenia LDL-C		52	0 (0%)	52	0 (0%)	-	-	-
zwiększenie aktywności ALT		52	0 (0%)	52	3 (5,8%)	0,14 (0,01; 2,70) p = 0,1943	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,1150	-
zapalenie gardła		52	0 (0%)	52	1 (1,9%)	0,33 (0,01; 8,00) p = 0,4980	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4658	-
zapalenie jamy ustnej		52	2 (3,8%)	52	1 (1,9%)	2,00 (0,19; 21,38) p = 0,5664	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5573	-
dyskomfort w nadbrzuszu		52	0 (0%)	52	1 (1,9%)	0,33 (0,01; 8,00) p = 0,4980	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4658	-
zwiększenie aktywności AST	Tanaka 2015	52	0 (0%)	52	3 (5,8%)	0,14 (0,01; 2,70) p = 0,1943	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,1150	-
zwiększenie cholesterolu we krwi		52	1 (1,9%)	52	0 (0%)	3,00 (0,13; 71,99) p = 0,4980	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4658	-
półpasiec		52	1 (1,9%)	52	0 (0%)	3,00 (0,13; 71,99) p = 0,4980	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4658	-
stłuczenie		52	0 (0%)	52	0 (0%)	-	-	-
próchnica zębów		52	2 (3,8%)	52	1 (1,9%)	2,00 (0,19; 21,38) p = 0,5664	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5573	-
zapalenie dziąseł		52	0 (0%)	52	1 (1,9%)	0,33 (0,01; 8,00) p = 0,4980	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4658	-
zapalenie górnych dróg oddechowych		52	0 (0%)	52	2 (3,8%)	0,20 (0,01; 4,07) p = 0,2950	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2295	-
AEs związane z poszczególnymi układami narządów								
Okres obserwacji: 1,5 miesiąca w próbie Kremer 2009								
zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Kremer 2009	61	6 (9,8%) [#]	65	3 (4,6%) [#]	2,13 (0,56; 8,15) p = 0,2688	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2581	-
zaburzenia żołądkowo-			13 (21,3%) [#]		15 (23,1%) [#]	0,92 (0,48; 1,78) p = 0,8119	-0,02 (-0,16; 0,13) p = 0,8115	-

AEs	Badanie	TOFA 5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy RR (95% CI)**, p, I ² , p heterogeniczności*
		N	n (%)	N	n (%)			
jelitowe								
zaburzenia metaboliczne i odżywiania			2 (3,3%) [#]		1 (1,5%) [#]	2,13 (0,20; 22,91) p = 0,5323	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5259	-
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			7 (11,5%) [#]		13 (20,0%) [#]	0,57 (0,25; 1,34) p = 0,2001	-0,09 (-0,21; 0,04) p = 0,1845	-
zaburzenia układu nerwowego			11 (18%) [#]		6 (9,2%) [#]	1,95 (0,77; 4,96) p = 0,1588	0,09 (-0,03; 0,21) p = 0,1485	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** jeśli RR istotne statystycznie obliczono NNT/NNH (95% CI);

† ciężkie (oba to przypadki zapalenia tkanki łącznej);

odpowiednio AEs związane z leczeniem: zaburzenia krwi i układu limfatycznego: 4 (6,6%) vs 1 (1,5%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 12 (19,7%) vs 5 (7,7%), zakażenia: 6 (9,8%) vs 9 (13,8%), zaburzenia metaboliczne i odżywiania: 2 (3,3%) vs 0 (0,0%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: 2 (3,3%) vs 2 (3,1%) oraz zaburzenia układu nerwowego: 8 (13,1%) vs 5 (7,7%); różnice między grupami nieistotne statystycznie (obliczenia autorów raportu);

w próbie *ORAL Solo* podano jeszcze dane na temat odsetka poszczególnych AEs w ciągu 3-6 miesięcy u pacjentów leczonych dalej TOFA 5 mg i chorych, którzy po 3 miesiącach otrzymywania placebo przeszli na terapię TOFA 5 mg – wyniosły one odpowiednio: niedokrwistość (1,2% vs 0%), zastoinowa niewydolność serca (0% vs 0%), leukopenia (0,8% vs 1,6%), neutropenia (0% vs 0%), ból ucha (0% vs 0%), ból brzucha (0,4% vs 1,6%), ból górnej części brzucha (0,8% vs 0%), nadwrażliwość brzucha (0,8% vs 0%), zaparcia (1,2% vs 0%), biegunka (0,4% vs 1,6%), niestrawność (1,6% vs 0%), nieżyt żołądka (0,4% vs 0%), owrzodzenie jamy ustnej (0% vs 0%), nudności (1,6% vs 1,6%), wymioty (0,8% vs 0%), obrzęk obwodowy (0,4% vs 0%), gorączka (0,4% vs 1,6%), zapalenie oskrzeli (1,2% vs 0%), nieżyt żołądka i jelit (0% vs 0%), grypa (2,1% vs 0%), zapalenie śluzówki jamy ustnej i gardła (0,8% vs 0%), zapalenie zatok (0,8% vs 1,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (4,1% vs 6,6%), zakażenie dróg moczowych (0,4% vs 3,3%), upadek (0,4% vs 3,3%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatyninowej (0,8% vs 0%), hipercholesterolemia (0% vs 0%), hipertriglicydemia (0% vs 0%), ból stawów (1,2% vs 3,3%), ból pleców (0,4% vs 0%), pogorszenie reumatoidalne zapalenie stawów (0,8% vs 0,0%), zawroty głowy (1,2% vs 0%), ból głowy (3,3% vs 1,6%), parestezje (0% vs 0%), niepokój (0% vs 3,3%), kaszel (0,8% vs 1,6%), łysienie (0% vs 0%) i nadciśnienie (1,2% vs 3,3%);

^ ponieważ w badaniu *Fleischmann 2012* dla grupy TOFA 5 mg przedstawiono jedynie wyniki dla 24. tygodnia, a dla grupy PBO dane dla 12. tygodnia i nie zaprezentowano osobno informacji dla chorych bez zmiany PBO na TOFA 5 mg w okresie 24. tygodni, dla badania tego nie liczone RR oraz nie brano go pod uwagę w wykonywanych metaanalizach;

^^ przedstawiono dane dla pacjentów, którzy przez cały okres otrzymywali PBO (bez chorych, którzy w 12. tygodniu zostali przydzieleni do terapii TOFA 5 mg).

W przypadku większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ich występowania między tofacytynibem a placebo (na podstawie danych z pojedynczych prób lub wykonanych metaanaliz). Także częstość AEs sklasyfikowanych układami narządów była podobna między wyróżnionymi grupami (*Kremer 2009*). Jedynie ryzyko wystąpienia bólu górnej części brzucha było istotnie, blisko 8 razy większe w grupie tofacytynibu w porównaniu do placebo, RR = 7,84 (95% CI: 1,03; 59,84), NNH = 28 (95% CI: 17, 95), p = 0,0471.

1.6.7. Bezpieczeństwo – TOFA mono vs ADA mono

Dane na temat częstości występowania poszczególnych AEs niepożądanych w grupie TOFA 5 mg i ADA z próby *Fleischmann 2012* zamieszczono w tabeli poniżej. Ponieważ w próbie tej dla grupy TOFA 5 mg przedstawiono jedynie wyniki dla 24. tygodnia, a dla grupy ADA dane dla 12. tygodnia i nie zaprezentowano osobno informacji dla chorych bez zmiany ADA na TOFA 5 mg w okresie 24 tygodni, dla badania tego nie liczone RR. Ponadto w protokole tej próby, mimo wyróżnienia grupy adalimumabu, nie założono przeprowadzenia analizy porównawczej tofacytynibu z tym lekiem, a liczebność

grup obu leków była niewielka – również potwierdza to zasadność przedstawienia jedynie opisowej analizy wyników.

Tabela 111. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA mono vs ADA mono; badanie Fleischmann 2012.

AEs	TOFA 5 mg [^] N = 49 n (%)	ADA ^{^*} N = 53 n (%)
jakikolwiek AEs	27 (55,1%)	27 (50,9%)
ciężkie AEs ^{^^}	0 (0%)	1 (1,9%)
poważne AEs	1 (2,0%)	0 (%)
przerwanie leczenia z powodu AEs	1 (2,0%)	4 (7,5%)
biegunka	3 (6,1%)	1 (1,9%)
ból górnej części brzucha	0 (0%)	0 (0%)
nudności	2 (4,1%)	2 (3,8%)
dyskomfort w klatce piersiowej	0 (0%)	0 (0%)
zapalenie oskrzeli	2 (4,1%)	3 (5,7%)
zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła	2 (4,1%)	1 (1,9%)
zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (4,1%)	0 (0%)
zakażenie dróg moczowych	5 (10,2%)	2 (3,8%)
grypa	0 (0%)	2 (3,8%)
hipertrójglicydemia	0 (0%)	0 (0%)
ból pleców	0 (0%)	0 (0%)
ból głowy	2 (4,1%)	2 (3,8%)
zawroty głowy	0 (0%)	2 (3,8%)
świąd	0 (0%)	3 (5,7%)
wysypka	1 (2,0%)	2 (3,8%)
nadciśnienie tętnicze	1 (2,0%)	0 (0%)
zakażenia	17 (34,7%)	10 (18,9%)
zgony	0 (0%)	0 (0%)

* po zmianie na TOFA 5 mg w 12. tygodniu odsetki wymienionych od góry w tabeli AEs w okresie 12-24 tygodni wyniosły odpowiednio (dla n = 44): 63,6%, 9,1%, 0%, 6,8%, 0%, 2,3%, 0%, 0%, 0%, 0%, 0%, 2,3%, 2,3%, 0%, 2,3%, 2,3%, 0%, 0%, 4,5%, 0%, 25% i 0%;

[^] dane odpowiednio dla 24 tygodni w przypadku TOFA 5 mg i 12 tygodni w przypadku ADA;

^{^^} nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego zakażenia – po zmianie na TOFA 5 mg w 12. tygodniu odsetek ten w okresie 12-24 tygodni (dla n = 44) wyniósł 2,3%.

Jakiegokolwiek AEs stwierdzono w obu analizowanych grupach u nieco ponad połowy pacjentów. Ciężkie i poważne AEs występowały rzadko (do 2%). Liczba przypadków przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych była większa w grupie adalimumabu w porównaniu do tofacytynibu (4 vs 1). Najczęstszymi AEs obserwowanymi w próbie *Fleischmann 2012* (w grupach TOFA 5 mg i ADA) były: zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg moczowych i zakażenia ogółem.

Zmiana ADA → TOFA 5 mg

Spośród 53 chorych przydzielonych do grupy ADA 9 zakończyło leczenie przed 12 tygodniem, a u 44 chorych (zgodnie z protokołem) zmieniono interwencję na TOFA 5 mg dwa razy dziennie, którą podawano do momentu ukończenia badania. Czterech chorych zakończyło stosowanie TOFA z powodu AEs (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zakażenia dróg moczowych, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, rak nerki). W okresie pierwszych 12 tygodni w czasie terapii ADA, AEs raportowało 50,9% pacjentów, u 1,9% chorych były to ciężkie AEs (*serious*), żadne nie zostało sklasyfikowane jako poważne (*severe*). Po zmianie terapii na TOFA 5 mg – AEs raportowało 63,6% pacjentów, z czego 9,9% stanowiły ciężkie AEs, żadne AE nie uznano za poważne. Dla porównania odsetek chorych stosujących TOFA 5 mg od początku badania, w okresie 12-24 tyg. raportował 32,7% AEs, żadne nie uznano za ciężkie.

1.7. Tofacytynib w azjatyckiej populacji – faza wydłużona badań RCT

Badanie *Yamanaka 2016* (A3921041, NCT00661661) było wieloośrodkową próbą kliniczną, stanowiącą otwartą fazę wydłużoną (*open-label LTE*) do 3 badań RCT dla tofacytynibu, prowadzoną w 56 ośrodkach Japonii. Badanie rozpoczęło 18 kwietnia 2008 roku i włączano do niego pacjentów uczestniczących w badaniach RCT II i III fazy dla tofacytynibu w Japonii (które zostały włączone do niniejszego raportu):

- badaniu dla monoterapii tofacytynibu w dawce 1-15 mg BID: *Tanaka 2015* (A3921040, NCT00687193),
- oraz dwóch badaniach dla tofacytynibu w dawce 1-10 mg BID w skojarzeniu z MTX: *Tanaka 2011* (A3921039, NCT00603512) i *ORAL Scan* (A3921044, NCT00847613).

Data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego – 25 grudnia 2013 r.

Wszyscy chorzy rozpoczynający LTE początkowo otrzymywali TOFA p.o. w dawce 5 mg BID; w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dawka mogła zostać zwiększona do 10 mg BID (w zależności od decyzji badacza); mogła również zostać zmniejszona z 10 do 5 mg BID, lub czasowo wstrzymana. Chorzy, którzy w ramach badania otrzymali TOFA 10 mg BID przez 12 tygodni lub więcej zostali zaklasyfikowani do grupy TOFA 10 mg (grupa nie opisywana w raporcie, z uwagi na niezalecaną dawkę), a pozostali pacjenci zostali zakwalifikowani do grupy TOFA 5 mg. Badanie nie zostało zaprojektowane celem statystycznego porównania dawek tofacytynibu. Próbę opisano, ponieważ zawiera dane z fazy wydłużonej dla pacjentów uwzględnionych we włączonych do raportu badaniach – trzeba zaznaczyć, że ograniczeniem jest prezentacja części wyników dla pacjentów łącznie tzn. z niezarejestrowaną dawką TOFA 10 mg (w opisie tam, gdzie to było możliwe przedstawiono wyniki dla TOFA 5 mg, część danych jednak dotyczyło łącznej populacji pacjentów).

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o przepływie chorych w fazie LTE. Do fazy LTE włączono 486 chorych, 381 przydzielono do grupy TOFA 5 mg, a 105 do TOFA 10 mg. W obu grupach leczenie przedwcześnie przerwało nieco ponad 35% chorych, głównie z powodu AEs związanych z leczeniem (ok. 22%). Niewystarczająca odpowiedź na leczenie była przyczyną zakończenia terapii tylko u kilku chorych (< 2%).

Tabela 112. Przepływ chorych w fazie LTE (*Yamanaka 2016*).

	TOFA 5 mg	TOFA 10 mg
Rekrutacja i przydział do leczenia:	486 chorych	
	– 291 chorych z badania <i>Tanaka 2015</i> ,	
	– 195 chorych z badań <i>Tanaka 2011</i> i <i>ORAL Scan</i>	

	TOFA 5 mg	TOFA 10 mg
Przydział do grup	381 (nie otrzymali TOFA 10 mg lub stos. < 12 tyg.)	105 (TOFA 10 mg ≥ 12 tyg.)
Przewczesne zakończenie leczenia, przyczyny:		
– TRAEs	139 (36,5%)	39 (37,1%)
– TRAEs	88 (23,1%)	22 (21,0%)
– AEs nie związane z lekiem	11 (2,9%)	2 (1,9%)
– wycofanie zgody	15 (3,9%)	5 (4,8%)
– niewystarczająca odpowiedź	3 (0,8%)	2 (1,9%)
– utrata z obserwacji	0	1 (1,0%)
– inne	22 (5,8%)	7 (6,7%)
Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	381 (100%)	105 (100%)

1.7.1. Kryteria selekcji

Do LTE włączano chorych w wieku ≥ 20 lat, którzy uczestniczyli we wcześniejszych badaniach RCT dla tofacytynibu prowadzonych w Japonii (wymienione powyżej). We wspomnianych badaniach włączano pacjentów z diagnozą RZS wg ACR, u których choroba aktywna zdefiniowana była jako: TJC ≥ 6 (z 68 stawów ocenianych) i SJC ≥ 6 (z 66 stawów ocenianych), wartość OB > GGN lub CRP > 7 mg/l.

Kluczowymi kryteriami wykluczenia z tych badań była:

- obecność ciężkiej, postępującej lub niekontrolowanej choroby nerek, wątroby, hematologicznej, przewodu pokarmowego, metabolicznej, endokrynologicznej, płucnej, serca, neurologicznej lub mózgu,
- obecność w historii chorób reumatycznych innych niż RZS (z wyjątkiem zespołu Sjögrena),
- oraz jakiegokolwiek choroby limfoproliferacyjnej, chłoniaka, białaczki lub choroby limfatycznej w historii,
- a także aktywne zakażenie, w tym nieleczona lub niewłaściwie leczona gruźlica.

Chorzy byli wycofywani z badania jeśli w dwóch kolejnych pomiarach parametrów laboratoryjnych spełniono warunki przerwania leczenia: liczba limfocytów < 500 komórek/mm³, stężenie hemoglobiny < 8,0 g/dl lub zmniejszenie wartości o > 30% w stosunku do wartości początkowej.

1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji

W fazie LTE uczestniczyło 486 chorych, spośród których 381 włączono do grupy TOFA 5 mg. Średnia wieku chorych wynosiła nieco 53,5 lat, a mężczyźni stanowili 16,5% badanych. Średni czas trwania choroby wynosił 7,8 lat (zakres: 0,4–38,0). Średnia liczba bolesnych i obrzękniętych stawów wynosiła

16,1 i 13,4. Średnia wartość DAS28 wyniosła 6,0 (ocena na podstawie OB) i 5,0 (ocena na podstawie CRP). Tofacytynib w skojarzeniu z MTX otrzymywało 51,4% chorych, reszta stosowała lek w monoterapii. W ramach leczenia towarzyszącego glikokortykosteroidy otrzymywało 67% chorych.

Tabela 113. Charakterystyka populacji włączonej do fazy LTE (Yamanaka 2016).

	TOFA 5 mg N = 381	Cała populacja N = 486
Liczba mężczyzn (%)	63 (16,5%)	82 (16,9%)
Średnia wieku (SD) [lata]	53,5 (11,2)	52,6 (11,4)
Średni czas trwania choroby (zakres) [lata]	7,8 (0,4–38,0)	7,4 (0,4–45,0)
Średnia TJC (0-68)	16,1	16,3
Średnia SJC (0-66)	13,4	13,6
Średnia wynik punktacji HAQ-DI	1,23	1,23
Średnia wartość DAS28(OB)	6,0	6,0
Średnia wartość DAS28(CRP)	5,0	5,1
Średnia wartość OB [mm/h]	50,7	50,1
Średnia wartość CRP [mg/l]	24,1	24,9
Stosowanie MTX	196 (51,4%)	222 (45,7%)
Stosowanie GKS	256 (67,2%)	336 (69,1%)

Mediana czasu terapii tofacytynibem w ramach fazy LTE wyniosła 1185 dni (zakres: 5–2016), o łącznej ekspozycji 1439,9 pacjento-lat. Mediana czasu terapii tofacytynibem w dawce 5 mg wyniosła 1183 dni (zakres: 5–2016) – ekspozycja 1111,7 pacjento-lat. Liczba chorych leczonych tofacytynibem ≥ 1 , ≥ 2 , ≥ 3 i ≥ 4 lata (od początku fazy LTE) wyniosła odpowiednio 423, 321, 278 i 83.

1.7.3. Wyniki skuteczności

Ocena skuteczności leczenia w czasie była wykonana na podstawie odpowiedzi chorych pozostających w badaniu (*observed case analysis*). Odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu wyniosła 88,6% i utrzymywała się na stałym poziomie przez cały okres badania. Wzrost odpowiedzi ACR20 w czasie stwierdzono u chorych, którzy nie wykazywali odpowiedzi na TOFA 5 mg i zwiększono im dawkę do 10 mg. ACR50 i ACR70 w 12. tygodniu wyniosła 65,5% i 42,5% i również utrzymywały się w czasie.

Odsetek chorych uzyskujących remisję choroby wg oceny DAS28(OB) wyniósł 25,5% (n = 123/483) w 2. tygodniu i 49,6 % (n = 69/139) w tygodniu 204. Odsetek chorych z niską aktywnością choroby (DAS28(OB) $\leq 3,2$) wyniósł 42,7% (n = 206/483) w 2. tygodniu i 72,7% (n = 101/139) w tygodniu 204.

W trakcie badania obserwowano spadek wyniku kwestionariusza HAQ-DI, średnio o -0,63 w 12. tygodniu, który w dalszym okresie utrzymywał się na podobnym poziomie. Odsetek chorych z klinicznie

istotną poprawą odpowiedzi wg HAQ-DI ($\geq 0,22$) wyniósł 77,5% ($n = 368/475$) w 12. tygodniu i utrzymywał się w czasie – 77,7% ($n = 108/139$) w tygodniu 204.

Poprawa wyniku SF-36 zaobserwowana w 12. tygodniu utrzymywała się w okresie powyżej 120 tygodni. Średnie zmiany (SE) w 12. tygodniu ($n = 475$) i 192 tygodniu ($n = 180$) w stosunku do wartości początkowych wyniosły odpowiednio 7,92 (0,34) i 9,29 (0,57) dla komponenty fizycznej tego kwestionariusza (*Physical Component Score*) oraz 5,06 (0,54) i 2,38 (0,86) dla komponenty psychicznej (*Mental Component Score*).

Dla wszystkich punktów końcowych wyniki były podobne w obrębie podgrup chorych otrzymujących monoterapię tofacetynybem oraz tofacetynyb w skojarzeniu z MTX.

1.7.4. Wyniki bezpieczeństwa

Ogółem, w trakcie całej fazy LTE zdarzenia niepożądane odnotowano u 97,9% chorych, w tym ciężkie AEs u 28,6%. AEs były przyczyną zakończenia leczenia u 24,3% pacjentów, w tym z powodu ciężkich SAEs leczenie zakończyło 15,4% chorych. U ponad połowy chorych konieczna była redukcja dawki TOFA lub jego czasowe wstrzymanie, którego przyczyną były AEs. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa z fazy LTE – autorzy podali dane dla wszystkich chorych otrzymujących tofacetynyb, bez względu na jego dawkę, w związku z czym nie możliwe było wyodrębnienie danych dla TOFA 5 mg.

Tabela 114. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs – podsumowanie analizy bezpieczeństwa tofacetynybu (bez względu na dawkę) z fazy LTE; ≤ 288 tygodni obserwacji.

AEs	n (%)	AEs	n (%)
AEs ogółem	476 (97,9%)	Ciężkie AEs (SAEs%)	139 (28,6%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	118 (24,3%)	Zakończenie leczenia z powodu SAEs	75 (15,4%)
Redukcja dawki lub czasowe wstrzymanie z powodu AEs	261 (53,7%)		
<i>Zakażenia i zarażenia</i>			
Zapalenie nosa i gardła	293 (60,3%)	Pótpasiec	94 (19,3%)
Zapalenie oskrzeli	51 (10,5%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	48 (9,9%)
Zapalenie pęcherza moczowego	46 (9,5%)	Grypa	48 (9,9%)
Zapalenie gardła	46 (9,5%)	Zapalenie żołądka i jelit	46 (9,5%)
Grzybica stóp	34 (7,0%)	Opryszczka okolicy ust	33 (6,8%)
<i>Urazy, zatrucia lub powikłania proceduralne</i>			
Upadek	71 (14,6%)	Kontuzja	49 (10,1%)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>			
Hiperlipidemia	56 (11,5%)		

AEs	n (%)	AEs	n (%)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			
Nadciśnienie tętnicze	55 (11,3%)		
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>			
Próchnica dentystryczna	54 (11,1%)	Zaparcia	43 (8,8%)
Biegunka	33 (6,8%)	Zapalenie jamy ustnej	32 (6,6%)
Zapalenie żołądka	26 (5,3%)		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
Ból głowy	48 (9,9%)		
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			
Ból pleców	46 (9,5%)		
<i>Parametry laboratoryjne</i>			
Zmniejszenie liczby limfocytów	38 (7,8%)	Zmniejszenie liczby białych krwinek	27 (5,6%)
Zwiększenie aktywności AST	27 (5,6%)		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			
Zapalenie górnych dróg oddechowych	34 (7,0%)	Kaszel	33 (6,8%)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
Wyprysk	27 (5,6%)		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			
Niedokrwistość	26 (5,3%)		

Najczęstszymi TRAEs były zapalenie nosa i gardła (60,3%), półpasiec (19,3%), upadki (14,6%), hiperlipidemia (11,5%) i nadciśnienie tętnicze (11,3%). Większość AEs (97,8%) miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Ogółem częstość AEs u wszystkich chorych leczonych tofacytynibem wyniosła 308,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat (95% CI: 281,3; 337,4). Dla TOFA 5 mg częstość ta wyniosła 307,5 na 100 pacjento-lat (95% CI: 277,0; 340,4). SAEs występowały z częstością 11,2 na 100 pacjento-lat (95% CI: 9,2; 13,5). Większość SAEs ustąpiła po zakończeniu stosowania tofacytynibu. Najczęstszymi AEs prowadzącymi do czasowego wstrzymania podawania leku lub redukcji jego dawki były zapalenie nosa i gardła (14,2%, n = 69) i półpasiec (10,9%, n = 53). Półpasiec był najczęstszym AE będącym przyczyną zakończenia leczenia.

Tabela 115. Częstość występowania AEs specjalnego znaczenia – liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat (95% CI).

AEs	TOFA 5 mg N = 381	TOFA ogółem N = 486
Ekspozycja [pacjento-lata]	1111,7	1439,9
AEs	307,5 (277,0; 340,4)	308,4 (281,3; 337,4)
SAEs	11,2 (9,2; 13,5)	10,7 (9,0; 12,6)
Poważne zakażenia	3,2 (2,2; 4,5)	3,3 (2,4; 4,4)
Półpasiec (ciężkie i nie-ciężkie)*	7,1 (5,5; 8,9)	7,4 (6,0; 9,1)

AEs	TOFA 5 mg N = 381	TOFA ogółem N = 486
Półpasiec (ciężkie)*	1,0 (0,5; 1,8)	1,0 (0,5; 1,6)
Złożone MACEs	0,4 (0,1; 1,0)	0,4 (0,1; 0,9)
Perforacje przewodu pokarmowego	0 (0,0; 0,3)	0 (0,0; 0,3)
Nowotwory (z wyj. nieczerniakowego nowotworu skóry)	1,4 (0,8; 2,3)	1,2 (0,7; 1,9)
Śmiertelność	0,6 (0,3; 1,3)	0,5 (0,2; 1,0)

* w badaniach klinicznych produktu leczniczego Xeljanz zaobserwowano, że półpasiec występował częściej u pacjentów pochodzenia japońskiego i koreańskiego niż w innych populacjach pacjentów (*ChPL Xeljanz 2017*).

W badaniu odnotowano 7 zgonów (1,4% chorych, wszystkie przypadki w grupie TOFA 5 mg). Przyczyny zgonów (po 1 dla każdego przypadku): przerzuty raka jajników, płamica małopłytkowa, przerzuty drobnokomórkowego raka płuc, gruczolakorak żołądka, rak zgięcia esiczo-odbytniczego, tłuszczakomięsak, krwotoczne zapalenie pęcherzyków płucnych związane z RZS – indukowany ostry zespół niewydolności oddechowej. Wszystkie zgony (z wyjątkiem ostatniego) uznano za związane z leczeniem.

1.8. Skuteczność praktyczna tofacytynibu

1.8.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie oceniające skuteczność praktyczną terapii tofacytynibem u chorych z rozpoznaniem RZS: *Iwamoto 2017*.

Badanie *Iwamoto 2017* przeprowadzono w celu oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa tofacytynibu w pojedynczej kohorcie pacjentów (N = 70). Wszyscy pacjenci byli leczeni tofacytynibem w dawce 5 mg przez 24 tygodnie. Skuteczność leczenia oceniano poprzez porównanie wartości końcowych z poziomem wyjściowym (ocena *pretest-posttest*).

Kluczowe elementy metodyki badania *Iwamoto 2017*, wraz z wynikami oceny jakości tego badania w zalecanej skali punktowej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 116. Charakterystyka metodyki badania *Iwamoto 2017*, włączonego do analizy skuteczności praktycznej.

Charakterystyka	<i>Iwamoto 2017</i>
Cel badania	ocena skuteczności i bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej
Metodyka	ocena kolejnych pacjentów włączonych do leczenia w ośrodku prowadzącym badanie – porównanie wyniku końcowego ze stanem wyjściowym (<i>pretest/posttest</i>)
Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Ocena w skali NICE	NICE: 6/8
Liczba ośrodków (kraj, region)	1 ośrodek, Japonia
Okres prowadzenia terapii	rozpoczęcie leczenia w okresie: 11.2013-05.2016
Interwencje	TOFA 5 mg BID
Łączna liczba pacjentów	70
Okres obserwacji	24 tygodnie
Finansowanie	brak zewnętrznego finansowania

Ocenę jakości badania *Iwamoto 2017* oceniono w skali NICE dla badań jednoramiennych. Pacjentów włączano do badania konsekwentnie, kryteria włączenia/wykluczenia i punkty końcowe zostały jasno zdefiniowane, a wyniki przedstawiono z uwzględnieniem istotnych podgrup (ocena 6/8). Punkty w skali NICE zostały odjęte z powodu prowadzenia badania tylko w jednym ośrodku oraz braku danych odnośnie sposobu prowadzenia obserwacji (nie podano jednoznacznej informacji, czy obserwacja była prospektywna).

W publikacji podano informacje o utracie pacjentów z terapii, wraz z przyczynami wycofania leczenia. W momencie zakończenia 24-tygodniowej obserwacji 58 pacjentów (82,9%) pozostawało w leczeniu tofacytynibem. W pozostałych przypadkach przyczynami przerwania leczenia były: brak skuteczności (n = 7), zdarzenia niepożądane (n = 4) i decyzja pacjenta (n = 1).

1.8.2. Charakterystyka populacji włączonych badań

Do badania *Iwamoto 2017* włączano chorych z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR/EULAR 2010, wcześniej leczonych (większość otrzymała bDMARDs), u których leczenie tofacytynibem rozpoczęto w okresie 11.2013-05.2016.

Wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 117. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna oraz wcześniejsze leczenie chorych w badaniu Iwamoto 2017, włączonym do analizy skuteczności praktycznej.

Charakterystyka	TOFA 5, N = 70
Charakterystyka demograficzna	
Wiek [lata]	64,2 (11,5)
Płeć żeńska, n (%)	59 (84,3)
Charakterystyka kliniczna	
Czas trwania RZS, średnia (SD) [lat]	16,4 (10,0)
Okres zaawansowania radiologicznego RZS wg Steinbrockera, n (%)	I: 9* (12,9)
	II: 10* (15,7)
	III: 9* (12,9)
	IV: 40* (58,5)
Klasa zaawansowania czynnościowego RZS wg Steinbrockera, n (%)	1: 9* (12,9)
	2: 57* (82,8)
	3: 3* (4,3)
	4: 0* (0)
TJC (z 28), mediana (IQR)	6,5 (3,0–10,3)
SJC (z 28) , mediana (IQR)	2,0 (1,0–4,0)
HAQ-DI, mediana (IQR)	0,3 (0–1,0)
DAS28(OB), średnia (SD)	5,04 (1,33)
SDAI, średnia (SD)	22,25 (14,17)
CDAI, średnia (SD)	21,66 (13,60)

Charakterystyka	TOFA 5, N = 70
Wcześniejsze leczenie: liczba wcześniej stosowanych bDMARDs	
0	22 (31,4)
1	6 (8,6)
2	18 (25,7)
≥3	24 (34,3)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pacjenci w kohorcie *Iwamoto 2017* chorowali na RZS od średnio 16,4 (SD: 10) lat i w większości (58,5%) zostali sklasyfikowani w IV okresie zaawansowania radiologicznego RZS wg Steinbrockera. Średnia ocena nasilenia objawów w skali DAS28(OB) w kohorcie odpowiadała umiarkowanej (3,2 – 5,1 pkt) aktywności choroby.

Większość kohorty (67/70) spełniała kryteria leczenia tofacytynibem określone w wytycznych *Japan College of Rheumatology*, tj.: oporność na leczenie metotreksatem w dawce > 8 mg prowadzone przez ≥ 3 miesiące. U 3 pozostałych pacjentów nie stosowano uprzednio metotreksatu, ale wykazali oni oporność na leczenie konwencjonalne, w tym biologiczne DMARDs. Leki biologiczne stosowało przed włączeniem do badania ok. 70% pacjentów.

1.8.3. Wyniki skuteczności praktycznej

Punkty końcowe skuteczności ocenione w badaniu *Iwamoto 2017* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 118. Zestawienie punktów oceny skuteczności w badaniu Iwamoto 2017, włączonym do analizy skuteczności praktycznej.

Badanie	Oceniane punkty dotyczące skuteczności
<i>Iwamoto 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana średniej aktywności choroby wg DAS28(OB), SDAI*, CDAI* • odsetek pacjentów z aktywnością choroby wg DAS28(OB), SDAI, CDAI: remisja, co najmniej niska, niska*, umiarkowana*, wysoka* • niesprawność wg HAQ-DI • wskaźnik kontynuacji terapii (<i>drug survival rate</i>)

* wyniki pokazane wyłącznie na wykresach (brak wartości liczbowych).

W tabeli poniżej przedstawiono definicje stopni objawowej aktywności RZS przyjęte przez autorów badania *Iwamoto 2017* dla poszczególnych skal.

Tabela 119. Definicje stopni aktywności choroby przyjęte w badaniu Iwamoto 2017.

Stopień aktywności choroby	DAS28(OB) [pkt]	SDAI [pkt]	CDAI [pkt]
Remisja	< 2,6	< 3,3	< 2,8
Niska aktywność (LDA – low disease activity)	2,6 - ≤ 3,2	3,3 - < 11	2,8 - < 10
Umiarkowana aktywność (MDA – moderate disease activity)	3,2 - ≤ 5,1	11 - ≤ 26	10 - ≤ 22
Wysoka aktywność (HDA – high disease activity)	> 5,1	> 26	> 22

Wyniki końcowych pomiarów aktywności choroby, przeprowadzonych po 24 tygodniach leczenia, porównywano z wartościami wyjściowymi. Wyniki analizowano w populacji ITT (brakujące pomiary uzupełniano metodą LOCF) oraz w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na jednoczesne leczenie metotreksatem lub jego brak (MTX+ / MTX-) oraz ze względu na wcześniejsze nieskuteczne leczenie tocilizumabem lub brak takiego leczenia (po TOC / nie po TOC).

Pod koniec okresu obserwacji tofacytynib wciąż stosowało 58 (82,9%) pacjentów. Wskaźnik kontynuacji terapii (*drug survival rate*) nie różnił się istotnie pomiędzy subpopulacjami MTX+ vs MTX-; 85,4% vs 77,3%, $p = 0,37$.

Wyniki raportowane w publikacji przedstawiono w tabelach poniżej, z podziałem na wyniki analizowane jako zmienne ciągłe (Tabela 120) i dychotomiczne (Tabela 121).

Tabela 120. Skuteczność praktyczna tofacytynibu - wyniki dla zmiennych ciągłych w okresie obserwacji 24 tygodnie (Iwamoto 2017).

Punkt końcowy	Populacja	N	Wartość wyjściowa [pkt]	Wartość końcowa [pkt]	Średnia zmiana [^] ; p różnicy
Aktywność choroby wg DAS28(OB), średnia (SD)	ITT	70	5,04 (1,33)	3,53 (1,17)	-1,51* ; $p < 0,0001$
	MTX+	48	5,04 (1,31)	3,39 (1,15)	-1,73 ; $p < 0,0001$
	MTX-	22	5,02 (1,41)	3,84 (1,35)	-1,18 ; $p < 0,05$
	po TOC	24	4,33 (1,10)	3,32 (0,98)	-1,01* ; $p < 0,05$
	nie po TOC	46	bd.†	bd.†	p < 0,0001
Niesprawność wg HAQ-DI, mediana (IQR)	ITT	70	0,3 (0–1,0)	0,1 (0–0,88)	p < 0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeżeli podano;

† brak danych liczbowych (wyniki przedstawiono wyłącznie na wykresie).

Po 24 tygodniach leczenia tofacytynibem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej aktywności choroby w skali DAS28(OB) w całej leczonej grupie pacjentów względem wartości wyjściowej; 3,53 (SD: 1,17) vs 5,04 (SD: 1,33), $p < 0,0001$. Redukcja aktywności choroby była osiągnięta szybko – zmiana wyniku w skali DAS28(OB) była istotna statystycznie już po 4 tygodniach leczenia; 3,83 (SD: 1,11) vs 5,04 (SD: 1,33), $p < 0,0001$. Redukcja aktywności RZS w skali DAS28(OB) była istotna statystycznie zarówno u chorych jednocześnie leczonych, jak i nieleczonych metotreksatem oraz zarówno u chorych leczonych tofacytynibem po uprzednim niepowodzeniu terapii tocilizumabem, jak i u nieleczonych wcześniej tocilizumabem.

Po 24 tygodniach leczenia tofacytynibem istotnej statystycznie redukcji względem wartości wyjściowej uległ również przeciętny (mediana) stopień niesprawności pacjentów w skali HAQ-DI; 0,1 (0–0,88) vs 0,3 (0–1,0), $p < 0,05$.

Tabela 121. Skuteczność praktyczna tofacytynibu - wyniki dla zmiennych dychotomicznych (Iwamoto 2017).

Punkt końcowy	Populacja	N	Wartość wyjściowa n (%) [pkt]	Wartość końcowa n (%) [pkt]	Zmiana (p różnicy)
Odsetek pacjentów, u których doszło do remisji objawów choroby					
DAS28(OB)	ITT	70	0 (0)	15* (21,4)	p < 0,05
	MTX-	22	0 (0)	5* (22,7)	bd.
	po TOC	24	0 (0)	6* (25,0)	bd.
SDAI	ITT	70	0 (0)	18* (26,1)	p < 0,05
CDAI	ITT	70	0 (0)	14* (20,3)	p < 0,05
Odsetek pacjentów z aktywnością choroby ≤ LDA (LDA lub remisja)					
DAS28(OB)	ITT	70	4* (5,7)	28* (40,0)	p < 0,05
SDAI	ITT	70	11* (15,9)	49* (69,6)	p < 0,05
CDAI	ITT	70	9* (13,0)	50* (71,0)	p < 0,05

W okresie obserwacji 24 tygodni remisja objawów RZS została uzyskana u 21,4%, 26,1% i 20,3% pacjentów leczonych tofacytynibem, odpowiednio w skalach DAS28(OB), SDAI i CDAI. Różnice względem wartości wyjściowej (brak pacjentów z remisją) były istotne statystycznie ($p < 0,05$). Remisję objawów na zbliżonym poziomie odnotowano także w subpopulacjach obciążonych gorszym rokowaniem, tj. nie otrzymujących jednoczesnego leczenia metotreksatem (22,7%) lub po nieskutecznym leczeniu tocilizumabem (25,0%); informacja dostępna dla skali DAS28(OB).

Leczenie tofacytynibem doprowadziło także do istotnego statystycznie wzrostu względem wartości wyjściowych proporcji chorych, u których po 24 tyg. terapii aktywność choroby nie wykraczała poza niską (LDA lub remisja). Poprawa była istotna statystycznie ($p < 0,05$) dla każdej z zastosowanych skal objawowych (DAS28(OB), SDAI i CDAI).

W publikacji podano ponadto, że zmiana odsetków chorych wykazujących poszczególne stopnie choroby w skali DAS28(OB) nie różniła się istotnie pomiędzy subpopulacją MTX+, a subpopulacją MTX-. Nie było także istotnych różnic w skuteczności leczenia tofacytynibem pomiędzy grupą chorych po nieskutecznym leczeniu tocilizumabem a pozostałymi pacjentami (szczegółowe wyniki dla subpopulacji podano wyłącznie na wykresach, brak danych liczbowych).

Wyniki przeprowadzonej przez autorów badania analizy wieloczynnikowej wykazały, że jedynym istotnym czynnikiem niezależnie wpływającym w analizowanej populacji chorych na skuteczność tofacytynibu była liczba wcześniej stosowanych leków biologicznych. Wyższa liczba wcześniej stosowanych, biologicznych DMARDs związana była z mniejszą szansą uzyskania niskiej aktywności choroby; OR = 0,551 (95% CI: 0,269; 0,994), $p < 0,05$.

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu *Iwamoto 2017* przedstawiono w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa (rozd. 1.9.).

1.9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa stosowania tofacetynybu

1.9.1. Badania pierwotne na łącznej populacji badań klinicznych

1.9.1.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 7 badań bez randomizacji, których celem była pogłębiona ocena bezpieczeństwa stosowania tofacetynybu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w łącznej populacji chorych uczestniczących w programie badań klinicznych tego leku: *Cohen 2014*, *Winthrop 2014*, *Winthrop 2016*, *Curtis 2016a*, *Charles-Schoeman 2016*, *Cohen 2017* i *Curtis 2017*.

Każde z badań stanowiło retrospektywną analizę bazy danych obejmującej pacjentów leczonych w prospektywnych badaniach klinicznych tofacetynybu w RZS (badania II i III fazy oraz fazy wydłużone badań – LTE, do których włączano chorych leczonych uprzednio w badaniach I-III fazy; *Cohen 2017* i *Curtis 2017* – także chorzy z badań I fazy). W związku z tym populacje pacjentów uwzględnione w poszczególnych badaniach w dużym stopniu stanowią ci sami pacjenci. Różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami wynikają z różnych dat odcięcia danych (badania prowadzone później obejmują większą łączną populację chorych), uwzględniania, bądź nieuwzględniania w analizach, chorych z poszczególnych grup kontrolnych (placebo, adalimumab, metotreksat) oraz przyjętej metodyki statystycznej analizy danych (pacjentów leczonych tofacetynybem analizowano wg grup, do których zostali przydzieleni wyjściowo – stała dawka 5 lub 10 mg albo wg rzeczywiście otrzymanej dawki leku: \geq lub $<$ 15 mg dziennie).

We włączonych badaniach populacja chorych na RZS została oceniona pod kątem częstości AEs analizowanej jako zapadalność (*incidence rate*) oraz czynników potencjalnie modyfikujących ryzyko występowania określonych, predefiniowanych zdarzeń niepożądanych: zakażeń (*Cohen 2014*), półpaśca (*Winthrop 2014*), zakażeń oportunistycznych – ze szczególnym uwzględnieniem gruźlicy (*Winthrop 2016*); nowotworów złośliwych ogółem (*Curtis 2016a*) i nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (*Curtis 2017*), zdarzeń sercowo-naczyniowych i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (*Charles-Schoeman 2016*) oraz całkowitej śmiertelności (*Cohen 2014*). Obejmująca najszerszy zakres danych analiza *Cohen 2017* stanowi długoterminową (do 8,5 roku obserwacji) ocenę ogólnego profilu zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem zdarzeń ciężkich, ryzyka zdarzeń chorobowych ocenionych w pozostałych pracach oraz ocenę ryzyka perforacji przewodu pokarmowego.

Podstawowe elementy metodyki odnalezionych badań przedstawiono w tabeli (Tabela 122).

Tabela 122. Charakterystyka metodyki badań retrospektywnych, przeprowadzonych w łącznej populacji badań klinicznych.

Charakterystyka	Cohen 2014	Winthrop 2014	Winthrop 2016	Curtis 2016a	Charles-Schoeman 2016	Cohen 2017	Curtis 2017
Cel badania	<u>ocena bezpieczeństwa:</u> zakażenia i śmiertelność całkowita	<u>ocena bezpieczeństwa:</u> półpasiec	<u>ocena bezpieczeństwa:</u> zakażenia oportunistyczne: gruźlica i niegruźlicze	<u>ocena bezpieczeństwa:</u> nowotwory złośliwe	<u>ocena bezpieczeństwa:</u> bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe	<u>ocena bezpieczeństwa:</u> długookresowa ocena AEs ogółem i AEs specjalnej uwagi	<u>ocena bezpieczeństwa:</u> nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry
Metodyka	retrospektywna analiza populacji pacjentów leczonych w prospektywnych badaniach klinicznych tofacytynibu II (n=6) i III (n=5) fazy oraz LTE (n=2)	retrospektywna analiza populacji pacjentów leczonych w prospektywnych badaniach klinicznych tofacytynibu II (n=6) i III (n=5) fazy oraz LTE (n=2)	retrospektywna analiza populacji pacjentów leczonych w prospektywnych badaniach klinicznych tofacytynibu II (n=6) i III (n=6) fazy oraz LTE (n=2)	retrospektywna analiza populacji pacjentów leczonych w prospektywnych badaniach klinicznych tofacytynibu II (n=6) i III (n=6) fazy oraz LTE (n=2)	retrospektywna analiza populacji pacjentów leczonych w prospektywnych badaniach klinicznych tofacytynibu III (n=6) fazy oraz LTE (n=2)	retrospektywna analiza populacji pacjentów leczonych w prospektywnych badaniach klinicznych tofacytynibu I (n=2), II (n=9) i III (n=6) fazy oraz LTE (n=2)	retrospektywna analiza populacji pacjentów leczonych w prospektywnych badaniach klinicznych tofacytynibu I (n=2), II (n=8) i III (n=6) fazy oraz LTE (n=2)
Podtyp AOTMIT	IIID	IIID	IIID	IIID	IIID	IIID	IIID
Ocena w skali NOS ^A	6/9 (D:3/4; P:2/2; W:1/3)	6/9 (D:3/4; P:2/2; W:1/3)	6/9 (D:3/4; P:2/2; W:1/3)	6/9 (D:3/4; P:2/2; W:1/3)	7/9 (D:3/4; P:2/2; W:2/3)	7/9 (D:3/4; P:2/2; W:2/3)	6/9 (D:3/4; P:2/2; W:1/3)
Liczba ośrodków, krajów [#]	wieloośrodkowe, międzynarodowe	wieloośrodkowe, międzynarodowe	wieloośrodkowe, 48 krajów	wieloośrodkowe, międzynarodowe	wieloośrodkowe, międzynarodowe	wieloośrodkowe, międzynarodowe	wieloośrodkowe, międzynarodowe
Data odciążenia danych do analizy	04.2012	03.2011	04.2013	04.2013	04.2013	03.2015	08.2013
N TOFA	4789	4789	5671	5671	4069	6194	6092
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • TOFA[‡] • TOFA 5 mg BID • TOFA 10 mg BID • PBO • ADA 	<ul style="list-style-type: none"> • TOFA[‡] • TOFA 5 mg BID • TOFA 10 mg BID • PBO • ADA 	<ul style="list-style-type: none"> • TOFA[‡] • TOFA 5 mg BID • TOFA 10 mg BID • PBO • ADA • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • TOFA 1-30 mg BID[†] • TOFA 5 mg BID • TOFA 10 mg BID • PBO • ADA 	<ul style="list-style-type: none"> • TOFA 5 mg BID • TOFA 10 mg BID • PBO • ADA • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • TOFA 5 mg BID^{^^} • TOFA 10 mg BID^{^^} 	<ul style="list-style-type: none"> • TOFA 5 mg BID^{††} • TOFA 10 mg BID^{††} • PBO • ADA • MTX
Okres obserwacji	Badania II fazy: 6-24 tyg.; badania III fazy – 6-24 mies.; LTE – według potrzeby	Badania III fazy: 6 lub 12 mies.; pozostałe: bd.	bd.	Badania II fazy: 6-24 tyg.; badania III fazy: 6-24 mies.; LTE: b.d.	Badania III fazy: 6-24 mies.; LTE: do 60 mies.	≤ 8,5 roku	bd.
Finansowanie	Pfizer	Pfizer	Pfizer	Pfizer	Pfizer	Pfizer	Pfizer

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** obliczono na podstawie dostępnych danych (liczba chorych leczonych TOFA w badaniach II fazy, III fazy i fazach *extension* + liczba chorych z grup kontrolnych w badaniach III fazy);

† dawkowanie w badaniach II fazy;

†† kategoryzacja pacjentów uczestniczących w badaniach LTE – na podstawie przeciętnej całkowitej dawki tofacytynibu;

- [^] skala NOS dla badań kohortowych; oznaczenia domen: D – dobór pacjentów; P – porównywalność kohort; W – ocena wyników;
- ^{^^} kategoryzacja pacjentów do grup na podst. średniej dawki dziennej od momentu zakończenia rekrutacji do daty odcięcia danych: < 15 mg (przeciętna dawka 5 mg BID) lub ≥ 15 mg (przeciętna dawka 10 mg BID); podział nie był zgodny z wyjściowym przypisaniem pacjenta do grupy lecz wynikał z dawki ostatecznie otrzymanej;
- [‡] dawkowanie TOFA w badaniach II fazy – zróżnicowane;
- ^{‡‡} w żadnej z prac nie podano liczby ośrodków.

Każde z badań obejmowało > 1 kohortę chorych, klasyfikowanych na różne sposoby pod względem stopnia ekspozycji na tofacytynib (dawka dzienna, dawka średnia, liczba pacjento-lat terapii, czas leczenia) i/lub na inną stosowaną w badaniu interwencję referencyjną. W związku z tym ocenę ich jakości przeprowadzono w skali NOS dla badań kohortowych.

Analizowane badania charakteryzowały się zbliżoną, umiarkowaną lub wysoką wiarygodnością (6 lub 7 na 9 punktów w skali NOS). Badania *Charles-Schoeman 2016* i *Cohen 2017* otrzymały wyższe oceny (7/9) ze względu na podanie bardziej precyzyjnych danych dotyczących okresu obserwacji, który był adekwatny do zakładanych celów. Ponadto w ocenie każdego z badań punkty w skali NOS zostały odjęte za ograniczenia reprezentatywności kohort (populacja wyselekcjonowana do badań klinicznych) oraz brak informacji o utracie pacjentów z obserwacji. Metodyka każdego z badań zapewniała natomiast adekwatną porównywalność kohort (grupy kontrolne – jeżeli były wykorzystywane w analizach, pochodziły z badań z randomizacją), wiarygodną selekcję kohort referencyjnych, potwierdzenie braku ocenianego punktu końcowego w punkcie wyjścia oraz wiarygodną ocenę punktów końcowych.

Należy mieć na uwadze, że w uwzględnionych badaniach łączna liczba pacjentów, jak i skumulowane liczby pacjento-lat terapii są o wiele wyższe dla grup leczonych tofacytynibem niż dla grup referencyjnych (adalimumab, placebo, metotreksat) o ile były one uwzględniane. Estymatory ryzyka poszczególnych zdarzeń niepożądanych są zatem szacowane ze znacznie wyższą precyzją (95% przedziały ufności są znacznie węższe) dla tofacytynibu niż dla pozostałych interwencji. Z tego względu przedstawiane badania pozwalają na precyzyjną ocenę częstości ocenianych zdarzeń wśród chorych na RZS leczonych tofacytynibem oraz na analizę wpływu czynników takich jak dawka i czas leczenia, leczenie skojarzone/towarzyszące, wiek, płeć i współchorobowość i region geograficzny/rasa na zwiększenie bądź zmniejszenie ocenianego ryzyka. Nie pozwalają natomiast na w pełni miarodajną ocenę względnego ryzyka danego zdarzenia niepożądanego, tj. w porównaniu do alternatywnych metod postępowania stanowiących komparatory¹. Szczegółowo liczby pacjentów i całkowitą ekspozycję na leki w grupach poszczególnych interwencji omówiono w rozdziale 1.9.1.3.

W publikacji z badania *Winthrop 2014* podano informację, że 15 pacjentów wykluczono z zagnieżdżonej analizy *case-noncase* ze względu na niekompletność dokumentacji.

¹ Ocenę porównawczą umożliwiają badania pierwotne przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz przeglądy systematyczne oceniające bezpieczeństwo – opisane w odrębnych rozdziałach poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

1.9.1.2. Charakterystyka populacji włączonych badań

Badane próby obejmowały dorosłych (wiek ≥ 18 lub ≥ 20 lat) chorych z rozpoznaniem aktywnego RZS, o zróżnicowanej historii wcześniejszego leczenia – z uwzględnieniem chorych, u których nie uzyskano właściwej odpowiedzi na leczenie metotreksatem lub na leczenie biologicznymi lub klasycznymi DMARDs lub TNFi, chorych nieleczonych metotreksatem, a także chorych, w przypadku których nie określono kryteriów dotyczących wcześniejszego leczenia DMARDs.

Każdym z badań objęto pacjentów włączonych do programu badań klinicznych oceniających tofacytynib w RZS (*Tofacitinib RA Development Program*), w związku z czym szczegółowe kryteria włączenia były określone protokołami poszczególnych badań klinicznych i w większości prac kryteria te nie były szczegółowo opisywane. Próby analizowane w poszczególnych badaniach nie są identyczne, z uwagi na różnice w datach odcięcia danych do analizy i związanych z tym różnic w dostępności danych dla pacjentów uczestniczących w poszczególnych badaniach klinicznych. Ponadto nie do każdego z badań włączano grupy leczone metotreksatem, adalimumabem bądź placebo. W żadnym z badań nie stosowano natomiast dodatkowej (innej niż przeprowadzonej wg protokołu pierwotnego badania klinicznego) selekcji pacjentów pod względem cech demograficznych lub klinicznych. Z tego względu należy uznać, że wnioski z każdej z opisywanych analiz odnoszą się do populacji chorych z rozpoznaniem aktywnego RZS, leczonych w warunkach badań klinicznych, o zbliżonej charakterystyce.

Ponadto w poszczególnych publikacjach zwracano uwagę na kryteria wykluczenia lub przerwania leczenia mające szczególne znaczenie dla celu oceny w danym badaniu, odpowiednio:

- kryterium istotne dla oceny ryzyka zakażeń (*Cohen 2014*): z badań III fazy i LTE generalnie wykluczano chorych, u których doszło do istotnego medycznie zakażenia w okresie 6 mies. przed rekrutacją; z liczbą białych krwinek $< 3,0 \times 10^3/\text{mm}^3$; z nieleczonym lub niewłaściwie leczonym zakażeniem prątkiem gruźlicy; z nawrotem półpaśca lub epizodem rozsianej postaci zakażenia wirusem opryszczki zwykłej oraz zakażonych wirusem HIV, HBV lub HCV; w przypadku wystąpienia w toku badania ciężkiego zakażenia lub całkowitej liczby neutrofilii $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ w dwóch kolejnych oznaczeniach leczenie było przerywane, a pacjent – wycofywany z badania;
- kryterium istotne dla oceny ryzyka gruźlicy (*Winthrop 2016*): z badań II fazy wykluczano chorych z dodatnim wynikiem próby tuberkulinowej, a w badaniach III fazy u osób narażonych stosowano premedykację lekiem przeciwgruźliczym;

- kryterium istotne dla oceny ryzyka nowotworu złośliwego (*Curtis 2016a, Curtis 2017*): wykluczano chorych z wcześniejszą lub obecną złośliwą chorobą nowotworową (z wyjątkiem właściwie leczonego lub wyciętego nieprzerzutowego raka podstawnkomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy *in situ*; wielokrotne wystąpienie nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry u pacjenta nie stanowiło kryterium wykluczenia); rozpoznanie nowotworu złośliwego (z wyjątkiem właściwie leczonego lub wyciętego nieprzerzutowego raka podstawnkomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy *in situ*) powodowało trwałe przerwanie leczenia w badaniu, ale obserwacja była kontynuowana; chorzy, u których stwierdzono wystąpienie nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry (raka podstawnkomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry) lub raka szyjki macicy *in situ* mogli kontynuować leczenie w badaniu pod warunkiem poddania się właściwemu postępowaniu leczniczemu;
- kryterium istotne dla oceny czynników ryzyka i zdarzeń sercowo-naczyniowych (*Charles-Schoeman 2016*): wykluczano pacjentów z ciężką, postępującą lub niekontrolowaną chorobą nerek, wątroby, hematologiczną, układu pokarmowego, endokrynologiczną, układu wewnętrzwydzielniczego, metaboliczną, płuc, serca lub neurologiczną – obecną lub niedawno przebytą lub chorych, u których w fazie skryningu stwierdzono istotne nieprawidłowości w EKG; ocena w ramach wizyty skryningowej obejmowała parametry życiowe, w tym ciśnienie krwi i rytm serca oraz lipidogram na czczo;
- kryterium istotne dla oceny zdarzeń niepożądanych specjalnej uwagi ogółem (*Cohen 2017*): nielezione zakażenie *Mycobacterium tuberculosis* lub zakażenie istotne klinicznie, choroba nowotworowa (z wyjątkiem właściwie leczonego raka podstawnkomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy *in situ*).

Prezentowane analizy obejmowały od 4069 do 6194 (średnia: 5325) chorych na RZS leczonych tofacytynibem. Uwzględnione w części badań grupy referencyjne były mniej liczne i obejmowały od 681 do 1130 pacjentów przyjmujących placebo, od 204 do 257 pacjentów leczonych adalimumabem i 186 chorych leczonych metotreksatem (szczegółowe zestawienie liczb pacjentów podano w podrozdziale zawierającym charakterystykę interwencji: rozdz. 1.9.1.3.).

Najistotniejsze dane na temat wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej badanych prób oraz wcześniejszego leczenia przedstawiono w tabeli.

Tabela 123. Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna oraz wcześniejsze leczenie chorych analizowanych w badaniach retrospektywnych, przeprowadzonych w łącznej populacji badań klinicznych.

Parametr	Winthrop 2014†		Winthrop 2016††					Curtis 2016a			Charles-Schoeman 2016				Cohen 2017		Curtis 2017							
	HZ cases	non-HZ cases	TOFA5	TOFA10	PBO	ADA	MTX	TOFA II i III faza ^Δ	TOFA LTE ^{ΔΔ}	PBO‡	ADA‡‡	TOFA LTE	TOFA III faza ^Δ	PBO ^{§§}	ADA	MTX	TOFA	TOFA	PBO	ADA	MTX			
N	239	4550	1587	1609	681	204	186	4589	4826	954	257	4826 ^{EE}	3200	681	204	186	6194	6092	1130	257	186			
Wiek, mediana (zakres) [lata]	57 (21–75)	54 (18–86)	54 (18–86)	54 (18–86)	54 (18–82)	54 (24–78)	50,5 (20–80)	52,28** (18–86)	53,03** (18–77)	52,44** (18–86)	52,71** (18–82)	52,1** (18–86)	53,1 ^E (18–86)	52,5** (18–82)	52,5 ^E (23–77)	48,8 ^E (20–80)	52,9 ^E (18–86)	52,2 ^E (11,9)	52,2 ^E (12,1)	52,7 ^E (11,7)	48,8 ^E (13,3)			
Płeć żeńska, n (%)	208 (87)	3795 (84)	1310 (82,5)	1355 (84,2)	553 (81,2)	162 (79,4)	145 (78,0)	3833* (83,5)*	3971* (82,3)*	784* (82,2)*	207* (80,5)*	2669* (83,4)*	3972* (82,3)	553* (81,2)*	162* (79,4)	145* (78,0)	5122* (82,7)	5038* (82,7)	922* (81,6)	207* (80,5)	145* (78,0)			
Rasa biała, n (%)	114 (48)	2756 (61)	976 (61,5)	1006 (62,5)	439 (64,5)	148 (72,5)	127 (68,3)	2752* (60,0)*	3055* (63,3)*	587* (61,5)*	191* (74,3)*	1983* (62,0)*	3055* (63,3)	439* (64,5)*	148* (72,5)	127* (68,3)	3895 (62,9)	3835 (63,0)	747 (66,1)	191 (74,3)	127 (68,3)			
BMI, średnia (zakres) [kg/m ²]	25,8	26,8	26,9 (14,3–70,8)	27,0 (12,1–63,3)	27,2 (14,7–55,1)	27,1 (13,9–45,7)	26,7 (14,9–49,4)	bd.	bd.	bd.	bd.	26,95** (bd.)	26,9 (6,4)	27,2** (bd.)	27,1 (5,5)	26,7 (6,1)	27,0 (6,4)	bd.	bd.	bd.	bd.			
Palenie, n (%)	77 (32)	1530 (34)	534 (33,7)	520 (32,3)	254 (37,4)	71 (35,1)	61 (32,8)	bd.	bd.	bd.	bd.	1045* ^{¶¶} (32,6)*	1549* ^{¶¶} (32,1)*	254* ^{¶¶} (37,2)*	70* ^{¶¶} (34,5)*	61* ^{¶¶} (32,8)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.			
Czas trwania RZS, średnia (zakres) [lat]	9,9 (bd.)	8,9 (bd.)	7,4 (bd.)	7,7 (bd.)	9,3 (bd.)	8,1 (bd.)	2,6 (bd.)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	8,0 (0,0–65,0)	bd.	bd.	bd.	bd.			
Nasilenie objawów RZS, średnia (SD) [pkt]	DAS28(OB): 5,2 (bd.)	DAS28(OB): 5,3 (bd.)	DAS28(CRP): 5,4 (bd.)	DAS28(CRP): 5,4 (bd.)	DAS28(CRP): 5,3 (bd.)	DAS28(CRP): 5,3 (bd.)	DAS28(CRP): 5,6 (bd.)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	DAS28(OB): 6,4 (1,0)	SJC (z 66): 15,4 (9,1)	TJC (z 68): 24,9 (14,7)	bd.	bd.	bd.	bd.
Cukrzyca, n (%)	21 (9)	351 (8)	130 (8,2)	127 (7,9)	48 (7,0)	16 (7,8)	8 (4,3)	bd.	bd.	bd.	bd.	257 (8,0)	350 (7,3)	48 (7,0)	16 (7,8)	8 (4,3)	264 (4,3)	bd.	bd.	bd.	bd.			
Nadciśnienie, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	727 (22,7)	1100 (23,1)	145 (21,3)	49 (24,0)	33 (17,7)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.			
LDL-C, średnia (SD) [mg/dl]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	114,1 (34,5)	113,4 (33,9)	115,8 (35,0)	117,0 (34,3)	111,5 (32,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.			
POChP, n (%)	18 (7,5)	341 (7,5)	125 (7,9)	134 (8,3)	64 (9,4)	11 (5,4)	9 (4,8)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	115 (1,9)	bd.	bd.	bd.	bd.			

Parametr	Winthrop 2014†		Winthrop 2016††					Curtis 2016a			Charles-Schoeman 2016				Cohen 2017	Curtis 2017					
	HZ cases	non-HZ cases	TOFA5	TOFA10	PBO	ADA	MTX	TOFA II i III faza [^]	TOFA LTE ^{^^}	PBO‡	ADA‡‡	TOFA LTE	TOFA III faza [§]	PBO ^{§§}	ADA	MTX	TOFA	TOFA	PBO	ADA	MTX
Przebyta gruźlica, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	34 (0,5)	bd.	bd.	bd.	bd.
Wcześniejsze stosowanie bDMARDs, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	674* (14,7)*	bd.	452* (47,3)*	24* (9,3)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1299* (21,0)*	1278 (21,0)	343 (30,4)	24 (9,3)	1 (0,5)
Wcześniejsze stosowanie csDMARDs, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	MTX: 4869 (78,6) inne: 3263 (52,7)	bd.	bd.	bd.	bd.

Nie podano precyzyjnych danych dotyczących charakterystyki wyjściowej pacjentów w pracy *Cohen 2014* (N = 4789 w łącznej populacji TOFA z badań IIf./IIIf./LTE, wiek: 18-86, ok. 80% kobiet; N ADA = 204; N PBO = 681);

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** średnia średnich podanych dla łączonych grup, ważona liczebnością grup (obliczono na podstawie dostępnych danych);

† charakterystykę próby uwzględniającą wszystkich pacjentów podano, za autorami publikacji, z podziałem na chorych, u których wystąpił półpasiec (*HZ cases*) i nie wystąpił półpasiec (*non-HZ cases*); dodatkowo w publikacji dostępna jest wyjściowa charakterystyka z podziałem na interwencje, obejmująca wyłącznie chorych leczonych w badaniach III fazy; porównywane grupy były wyjściowo porównywalne pod względem znanych czynników ryzyka półpaśca (w tym wiek, płeć, stosowanie kortykosteroidów);

†† charakterystykę próby podano, za autorami publikacji, wyłącznie dla chorych leczonych w badaniach III fazy; z uwagi na brak wystąpień ocenianego punktu końcowego w badaniach II fazy analiza wyników była ograniczona do opisanej grupy uczestników badań III fazy i faz wydłużonych;

[^] w tabeli połączono grupy TOFA, TOFA 5 i TOFA 10 z badań II i III fazy;

^{^^} w tabeli połączono grupy TOFA 5 i TOFA 10 z badań LTE;

‡ w tabeli połączono grupy PBO z badań II i III fazy;

‡‡ w tabeli połączono grupy ADA z badań II i III fazy;

§ w tabeli połączono grupy TOFA 5 i TOFA 10 z badań III fazy;

§§ w tabeli połączono grupy PBO (imitujące TOFA 5 mg i 10 mg) z badań III fazy;

£ średnia;

££ dla nadciśnienia, cukrzycy i LDL-C N = 4827;

¶ łączna liczba osób palących w przeszłości lub aktualnie (w okresie włączania do badań klinicznych);

¶¶ SD.

Mediana wieku analizowanej populacji badań klinicznych wynosiła ok. 54 lata a średnia – ok. 52 lata, przy czym chorzy leczeni metotreksatem byli przeciętnie młodsi od pacjentów leczonych tofacytynibem, adalimumabem lub placebo. Około 80% prób stanowiły kobiety i proporcje te były zbliżone w poszczególnych kohortach. Pacjenci rasy białej stanowili ponad 60% prób, a ich udział był wyższy wśród leczonych adalimumabem i metotreksatem niż w grupach tofacytynibu i placebo.

Analizowani chorzy rozpoczynali oceniane leczenie po ok. 8-9 latach od rozpoznania RZS, z wyjątkiem pacjentów leczonych metotreksatem, wśród których średnia czasu od rozpoznania choroby była znacznie niższa (2,6 roku). Średnie oceny nasilenia objawów w skali DAS28 (OB lub CRP) odpowiadały dużej (> 5,1 pkt) aktywności choroby.

Na współistniejącą cukrzycę cierpiało ok 7-8% pacjentów (z wyjątkiem leczonych metotreksatem – ok. 4%), tylko w łącznej populacji leczonych tofacytynibem uwzględnionych w badaniu *Cohen 2017* odsetek ten był niższy (4,3%). Nadciśnienie tętnicze występowało u ok. 20% analizowanych pacjentów, przy średnim stężeniu cholesterolu LDL na poziomie 111-117 mg/dl (najniższe wśród leczonych metotreksatem, najwyższe – adalimumabem).

Odsetek pacjentów stosujących przed rozpoczęciem ocenianego leczenia leki biologiczne wykazywał znaczne zróżnicowanie pomiędzy kohortami – od 0,5% wśród leczonych metotreksatem do 47% w kohorcie leczonych tofacytynibem w ramach faz wydłużonych badań klinicznych. Informację o odsetku chorych uprzednio stosujących klasyczne, syntetyczne DMARDs podano tylko w pracy *Cohen 2017*, uwzględniającej wyłącznie pacjentów leczonych tofacytynibem – 78,9% stosowało wcześniej metotreksat, a 52,7% – (także lub wyłącznie) inne csDMARDs.

1.9.1.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W omawianych pracach analizowano łączną populację programu klinicznego dla tofacytynibu w RZS, lezoną na podstawie protokołów poszczególnych badań klinicznych. W badaniach II fazy pacjenci byli leczeni tofacytynibem w dawkach 1, 3, 5, 10, 15 lub 30 mg BID (w jednym z badań – 20 mg QD), a w badaniach III fazy – 5 lub 10 mg BID, w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznym DMARD (głównie z metotreksatem). W każdym z badań III fazy, w którym uwzględniono grupę placebo, chorzy przypisani w wyniku randomizacji do placebo przechodzili po 3 lub 6 miesiącach na leczenie tofacytynibem 5 lub 10 mg BID. W badaniach posiadających grupę kontrolną adalimumabu lek ten stosowano raz na 2 tygodnie, w dawce 40 mg sc. Po ukończeniu uczestnictwa w badaniach I-III fazy pacjenci mogli być leczeni w fazach wydłużonych (LTE), w których stosowano wyłącznie tofacytynib, w dawce 5 lub 10 mg BID. W badaniach klinicznych I-III fazy wymagano utrzymywania stabilnych da-

wiek tofacytynibu i csDMARDs, natomiast w fazach LTE dopuszczano przejściowe modyfikacje dawkowania, jeżeli lekarz prowadzący uznał to za zasadne, mając na uwadze skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonego leczenia. Uczestnicy badań mogli przyjmować niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz doustne glikokortykosteroidy w niskich dawkach (dawka równoważna ≤ 10 mg prednizonu dziennie). Opis stosowanych interwencji opracowano na podstawie informacji zawartych w publikacjach *Curtis 2016a* i *Cohen 2017*, niemniej, ze względu na bazowanie w dużym stopniu na tej samej populacji (tj. pacjentów uczestniczących w tych samych badaniach klinicznych), można go odnieść także do innych analizowanych prac. W opisach wyników badań włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono także dawkę TOFA 10 mg, gdyż badania te dotyczyły zbiorczej populacji licznych prób klinicznych, co dodatkowo umożliwiło ocenę wpływu dawki na ryzyko występowania rzadkich, ale poważnych zdarzeń niepożądanych.

Analizowane prace uwzględniały pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, a kwalifikacja do poszczególnych grup ze względu na dawkę była zróżnicowana – pacjenci byli analizowani w grupach zgodnych z wyjściową kwalifikacją w badaniu pierwotnym, bądź byli re-klasyfikowani na podstawie dawki ostatecznie otrzymanej, stałej bądź przeciętnej. W badaniach *Cohen 2017* i *Curtis 2017* pacjentów, którzy średnio otrzymywali < 15 mg tofacytynibu dziennie analizowano w grupie tofacytynibu 5 mg BID, a leczonych w dawce ≥ 15 mg dziennie – w grupie tofacytynibu 10 mg BID.

Czas leczenia wynosił 6 tyg. w badaniach I fazy, od 4 do 52 tygodni w badaniach 2 fazy i od 6 do 24 miesięcy w badaniach III fazy oraz do 72 mies. w badaniach LTE. W żadnej z prac nie podano informacji o przeciętnym czasie obserwacji. Praca *Cohen 2017* została przeprowadzona z najbardziej aktualną datą odcięcia danych i prawdopodobnie cechowała się dłuższym okresem obserwacji niż pozostałe analizy (do 8,5 roku). W przeprowadzonych analizach statystycznych przyjmowaną miarę ekspozycji na lek stanowią pacjento-lata terapii (P-Y – *patient-years*), co pozwala ocenić narażenie na oceniane zdarzenie niepożądane proporcjonalnie do liczby leczonych pacjentów, jak i okresu leczenia.

W tabeli poniżej zestawiono liczby pacjentów i pacjento-lat w analizowanych grupach tofacytynibu i komparatorów.

Tabela 124. Liczby pacjentów i pacjento-lat terapii analizowane w grupach poszczególnych interwencji.

Grupa, N [P-Y]†	Cohen 2014	Winthrop 2014	Winthrop 2016	Curtis 2016a	Charles-Schoeman 2016	Cohen 2017	Curtis 2017
Ekspozycja na tofacytynib							
TOFA	<u>II/III/LTE: 4789 [8460]</u> III: 2430 [2098] LTE: 4102	<u>II/III/LTE: 4789</u>	<u>II/III/LTE: 5671</u>	<u>II/III/LTE: 5671 [12 664]</u> II: 1393 [187,4] III: 3196* [3363,3] LTE: 4827 [9195,9]	<u>III/LTE: 4069</u> III: 3200* [3942] LTE: 4827 [8699]	<u>I/II/III/LTE: 6194 [19 406]</u>	<u>I/II/III/LTE: 6092 [15 103]</u> LTE: 4847 [10 739]
TOFA 5	III: 1216 LTE: 1421 [3243]	III: 1216	III: 1587 [1464,18]	II: bd. [112,2] III: 1587 [1464,2] LTE: 1452 [4005,3]	III: 1589 [1744] LTE: 1452 [3538]	I/II/III/LTE, wg śr. dawki: 2239 [6870] I/II/III/LTE, wg stałej dawki: 2342 [3623]	I/II/III: 1849 [1819] III: 1589 LTE: 1450 [4394]
TOFA 10	III: 1214 LTE: 2681 [2791]	III: 1214	III: 1609 [1501,03]	II: bd. [75,3] III: 1609 [1501,0] LTE: 3374 [5190,6]	III: 1611 [1800] LTE: 3375 [5161]	I/II/III/LTE, wg śr. dawki: 3955 [12 536] I/II/III/LTE, wg stałej dawki: 2814 [6702]	I/II/III: 2196 [1935] III: 1611 LTE: 3397 [6346]
Przeciętny czas leczenia / ekspozycja	LTE - TOFA 5: średnio 826 dni LTE - TOFA 10: średnio 374 dni	bd.	bd.	mediana: 2,35 lat	bd.	mediana: 3,38 P-Y	
Ekspozycja na interwencje referencyjne							
PBO	<u>III: 681 [202,6]</u>	<u>III: 681</u>	<u>III: 681 [202,71]</u>	<u>II/III: 954*</u> II: 273 [63,2] III: 681* [202,7]	<u>III: 681* [203]</u>	-	<u>I/II/III: 1130 [296]</u> III: 681
ADA	<u>III: 204 [178,9]</u>	<u>III: 204</u>	<u>III: 204 [178,04]</u>	<u>II/III: 257*</u> II: 53 [11,2] III: 204 [178,9]	<u>III: 204 [179]</u>	-	<u>I/II/III: 257 [190]</u>
MTX	-	-	<u>III: 186 [152,07]</u>	-	<u>III: 186 [268]</u>	-	<u>I/II/III: 186 [268]</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† liczbę pacjento-lat ekspozycji (P-Y) podano, jeśli była dostępna w publikacji;

Oznaczenia: I / II / III – pacjenci leczeni w badaniach I / II / III fazy; LTE – pacjenci leczeni w fazach wydłużonych badań klinicznych (ang. *long-term extension studies*).

Poszczególne analizy bezpieczeństwa obejmowały od 4069 do 6194 (średnia: 5325) chorych na RZS leczonych tofacytynibem. Uwzględnione w części badań grupy referencyjne były mniej liczne i obejmowały od 681 do 1130 pacjentów przyjmujących placebo, od 204 do 257 pacjentów leczonych adalimumabem i 186 chorych leczonych metotreksatem.

Informację dotyczącą łącznej ocenianej ekspozycji na tofacytynib podano w 4 pracach (*Cohen 2014, Curtis 2016a, Cohen 2017, Curtis 2017*) i kształtowała się ona w zakresie od 8460 do 19406 P-Y. Natomiast ekspozycja na interwencje referencyjne była niższa i wynosiła maksymalnie (*Curtis 2017*) 296, 190 i 268 P-Y, odpowiednio dla placebo, adalimumabu i metotreksatu. Opisana dysproporcja wynika z faktu, że w większości badań II fazy pacjentów leczono wyłącznie tofacytynibem (w różnych dawkach); podobnie w fazach LTE stosowano wyłącznie tofacytynib (5 lub 10 mg BID), przy czym w fazach LTE czas leczenia i obserwacji był najdłuższy. Dodatkowo w grupach placebo po 3 lub 6 miesiącach następowała zmiana leczenia (*cross-over*) na tofacytynib; w części włączonych badań zaznaczono, że okres ekspozycji na tofacytynib wśród pacjentów wyjściowo zakwalifikowanych do placebo również był analizowany w grupach TOFA, w związku z czym w łącznej populacji badań III fazy ekspozycja na tofacytynib jest również wyższa.

Podane w poszczególnych publikacjach dane dotyczące odsetków chorych leczonych w skojarzeniu z csDMARDs i częstości leczenia towarzyszącego przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 125).

W analizowanej populacji chorych tofacytynib stosowano w skojarzeniu z csDMARDs u ok. 55-60% pacjentów; częstość terapii skojarzonej była wyższa wśród leczonych adalimumabem (> 90%) i placebo (> 70%). Najczęściej stosowanym csDMARD był metotreksat, rzadziej – hydrochlorochina (do 14%) lub leflunomid (do 5,7%).

Doustne glikokortykosteroidy stosowało ok. 55% pacjentów (jedynie w pracy *Curtis 2017* podano znacznie niższą wartość: 25,2%), z wyjątkiem chorych w grupach metotreksatu (42,5%). Dzienna dawka GKS najczęściej mieściła się w zakresie 5-10 mg.

Tabela 125. Wyjściowa charakterystyka interwencji ocenianych w badaniach retrospektywnych, przeprowadzonych w łącznej populacji badań klinicznych.

Parametr	Winthrop 2014†		Winthrop 2016††					Curtis 2016a				Charles-Schoeman 2016	Cohen 2017	Curtis 2017					
	HZ cases N = 239	non-HZ cases N = 4550	TOFA 5 N = 1587	TOFA 10 N = 1609	PBO N = 681	ADA N = 204	MTX N = 186	TOFA II i III faza^ N = 4589	TOFA LTE^^ N = 4826	PBO‡ N = 954	ADA‡‡ N = 257	TOFA LTE N = 4826	Populacja badań III fazy§§ N = 4277	TOFA N = 6194	TOFA N = 6092	PBO N = 1130	ADA N = 257	MTX N = 186	
Leczenie skojarzone z csDMARDs																			
csDMARD (jakikolwiek), n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	3171 (61,1)¥	bd.	bd.	bd.	bd.	2708* (63,3)¥¥	3456 (55,8)	3239 (53,2)	bd.	bd.	bd.
Metotreksat, n (%)	144 (60)	2900 (64)	904 (57,0)	902 (56,1)	520 (76,4)	199 (97,5)	1 (0,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	≥1913* (≥44,7)¥¥	3161 (51,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	
Leflunomid, n (%)	7 (3)	202 (4,5)	91 (5,7)	84 (5,2)	34 (5,0)	0 (0)	0 (0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	219 (3,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	
Hydroksychlorochina, n (%)	19 (8)	309 (7)	152 (9,6)	157 (9,8)	51 (7,5)	2 (<1,0)	26 (14,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	251 (4,1)	bd.	bd.	bd.	bd.	
Leczenie towarzyszące (stan wyjściowy)																			
GKS, n (%)	140 (59)	2419 (53)	866 (54,6)	834 (51,8)	376 (55,2)	116 (56,9)	79 (42,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	3468 (56,0)	1533 (25,2)	bd.	bd.	bd.	
Średnia dawka GKS, n (%) [mg/dzień]	bd.	bd.	>0-<5: 114 (7,2)	>0-<5: 113 (7,0)	>0-<5: 48 (7,0)	>0-<5: 16 (7,8)	>0-<5: 10 (5,4)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
			5-10: 731 (46,1)	5-10: 698 (43,4)	5-10: 315 (46,3)	5-10: 90 (44,1)	5-10: 68 (36,6)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
			>10: 9 (<1,0)	>10: 9 (<1,0)	>10: 5 (<1,0)	>10: 7 (3,4)	>10: 0 (0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
			bd.: 24 (1,5)	bd.: 20 (1,2)	bd.: 19 (2,8)	bd.: 3 (1,5)	bd.: 3 (1,6)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	

W pracy Cohen 2014 nie podano liczbowej charakterystyki badanej próby; 50-60% pacjentów stosowało GKS.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w publikacji źródłowej liczbę pacjento-lat terapii podano wyłącznie dla chorych leczonych w badaniach III fazy i wynosiła ona 290 – w grupie TOFA5, 290 – TOFA10, PBO – 156 i ADA – 49;

† charakterystykę próby uwzględniającą wszystkich pacjentów podano, za autorami publikacji, z podziałem na chorych, u których wystąpił półpasiec (HZ cases) i nie wystąpił półpasiec (non-HZ cases); dodatkowo w publikacji dostępna jest wyjściowa charakterystyka z podziałem na interwencje, obejmująca wyłącznie chorych leczonych w badaniach III fazy; porównywane grupy były wyjściowo porównywalne pod względem znanych czynników ryzyka półpaśca (w tym wiek, płeć, stosowanie kortykosteroidów);

†† charakterystykę próby podano, za autorami publikacji, wyłącznie dla chorych leczonych w badaniach III fazy; z uwagi na brak wystąpień ocenianego punktu końcowego w badaniach II fazy analiza wyników była ograniczona do opisanej grupy uczestników badań III fazy i faz wydłużonych;

^ w tabeli połączono grupy TOFA, TOFA 5 i TOFA 10 z badań II i III fazy;

^^ w tabeli połączono grupy TOFA 5 i TOFA 10 z badań LTE;

‡ w tabeli połączono grupy PBO z badań II i III fazy;

‡‡ w tabeli połączono grupy ADA z badań II i III fazy;

§ w tabeli połączono grupy TOFA 5 i TOFA 10 z badań III fazy;

§§ TOFA 5, TOFA 10, PBO, ADA, MTX

¥ podano dla N=5192 (N wyliczone na podst. Po; danych liczb i odsetków: TOF II faza - 1394, TOF III faza - 3799);

¥¥ podano łącznie dla wszystkich grup w badaniach III fazy, odsetki obliczono dla N = 4277.

1.9.1.4. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Punkty końcowe bezpieczeństwa poddane ocenie w poszczególnych pracach zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 126. Zestawienie zdarzeń niepożądanych ocenianych w analizach bezpieczeństwa, przeprowadzonych w łącznej populacji badań klinicznych.

Badanie	Oceniane AEs
<i>Cohen 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia i zarażenia pasożytnicze • zakażenia najczęściej występujące • zakażenia wymagające leczenia (terapia antybiotykowa lub interwencja chirurgiczna) • ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze • wycofanie z leczenia z powodu zakażenia • półpasiec
<i>Winthrop 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> • wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C • gruźlica i inne zakażenia oportunistyczne • neutropenia • limfopenia • śmiertelność całkowita • śmiertelność całkowita do 30 dni od zakończenia leczenia • śmiertelność sercowo-naczyniowa
<i>Winthrop 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> • półpasiec • przerwanie leczenia z powodu półpaśca • ZO z wyłączeniem gruźlicy
<i>Winthrop 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia oportunistyczne (ZO) • gruźlica
<i>Curtis 2016a</i>	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC • rak płuca • rak piersi • chłoniak • NMSC • zgon w wyniku nowotworu złośliwego
<i>Charles-Schoeman 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE)* • śmiertelność sercowo-naczyniowa • zawał serca niezakończony zgonem • zdarzenia mózgowo-naczyniowe niezakończone zgonem • zastoinowa niewydolność serca • stężenie lipidów (LDL-C, HDL-C, TC, TG) • ciśnienie krwi (SBP, DBP) • nadciśnienie tętnicze i AEs związane z nadciśnieniem tętniczym
<i>Cohen 2017**</i>	<ul style="list-style-type: none"> • AEs ogółem • AEs najczęściej obserwowane • ciężkie AEs (SAEs) • zgon do 30 dni od ostatniej dawki leku • przerwanie leczenia z powodu AE • ciężkie zakażenie • zgon w wyniku zakażenia • półpasiec • zakażenia oportunistyczne • gruźlica • nowotwory złośliwe z wyłączeniem NMSC • NMSC • rak płuca • rak piersi • chłoniak • perforacja przewodu pokarmowego (GIP) • MACE
<i>Curtis 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> • nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry (NMSC) • rak podstawnomórkowy skóry (BCC) • rak kolczystokomórkowy skóry (SCC)

* zgon sercowo-naczyniowy (w tym zgon z przyczyn wierciowych, mózgowo-naczyniowych, zdarzeń sercowych i naczyniowych innych niż sercowe) lub zdarzenie sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (z uwzględnieniem zawału serca i zdarzeń mózgowo-naczyniowych); wystąpienie zdarzenia sercowo naczyniowego w badaniu klinicznym było stwierdzone orzeczeniem zaślepionej komisji CVSEAC (CV Safety Endpoint Adjudication Committee) złożonej z 3 kardiologów niezależnych od sponsora badania;

** w odniesieniu do wszystkich wymienionych AEs oceniano bezpieczeństwo długoterminowe (do 8,5 r. obserwacji).

Wyniki poszczególnych badań przedstawiono w podrozdziałach poniżej, z podziałem na kategorie ocenianych zdarzeń niepożądanych.

1.9.1.4.1. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem zdarzeń ciężkich, zgonów i przerwania leczenia z powodu AEs

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły w łącznej populacji chorych na RZS leczonych tofacetynybem w programie klinicznym tofacetynybu oceniono w badaniu *Cohen 2017*, w ramach długoterminowej oceny bezpieczeństwa (obserwacja do 8,5 roku). Wyniki, w postaci oszacowań surowego współczynnika zapadalności (crIR – *crude incidence rate*) na 100 pacjento-lat, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 127. Profil AEs wśród pacjentów leczonych tofacetynybem w badaniach klinicznych w obserwacji długoterminowej (*Cohen 2017*).

Ekspozycja na lek / punkt końcowy (n - całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie)	TOF (wszystkie dawki)	Analiza wg dawki przeciętnej†		Analiza wg dawki stałej††	
		TOFA 5 mg	TOFA 5 mg	TOFA 5 mg	TOFA 5 mg
Ekspozycja na tofacetynyb					
N	6194	2239	3955	2342	2814
P-Y	19 406	6870	12 536	3623	6702
Mediana P-Y	3,4	3,0	3,5	1,0	2,0
Liczba pacjentów u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjento-lat (95% CI)					
AEs (n = 5545)	136,9 (133,3; 140,5)	136,1 (130,2; 142,3)	137,3 (132,8; 141,8)	153,1 (146,1; 160,4)	157,9 (151,7; 164,3)
Przerwanie leczenia z powodu AE (n = 1446)	7,5 (7,1; 7,8)	8,6 (7,9; 9,3)	6,8 (6,4; 7,3)	7,2 (6,4; 8,2)	7,8 (7,1; 8,5)
SAEs (n = 1649)	9,4 (9,0; 9,9)	10,1 (9,4; 11,0)	9,1 (8,5; 9,7)	9,2 (8,2; 10,3)	9,3 (8,6; 10,1)
Zgon do 30 dni od podania ostatniej dawki leku (n = 51)	0,3 (0,2; 0,3)	0,4 (0,3; 0,6)	0,2 (0,1; 0,3)	0,3 (0,2; 0,5)	0,2 (0,1; 0,3)

† grupa 5 mg – pacjenci otrzymujący średnio < 15 mg tofacetynybu dziennie; grupa 10 mg – pacjenci otrzymujący średnio ≥ 15 mg tofacetynybu dziennie;

†† stała dawka tofacetynybu w badaniu; w tej analizie nie uwzględniano pacjentów, u których doszło do zmiany dawkowania.

Najczęściej notowanym zdarzeniem niepożądanym (związanym lub niezwiązanym z zastosowanym leczeniem) były: zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg oddechowych; w klasyfikacji układów i narządów obserwowane AEs były najczęściej klasyfikowane jako „zakażenia i zarażenia pasożytnicze”. Do najczęściej notowanych przyczyn zgonów należały zakażenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe i nowotwory złośliwe.

Ogółem, w długoterminowej obserwacji, w całkowitej populacji chorych na RZS leczonych tofacetynybem (wszystkie dawki) w programie badań klinicznych (N = 6194) co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 5545 pacjentów (crIR: 136,9 / 100 pacjento-lat terapii), ciężkie zdarzenie nie-

pożądane – u 1649 pacjentów (9,4 / 100 pacjento-lat), u 1446 chorych leczenie przerwano z powodu AEs (7,5 / 100 pacjento-lat). Zarejestrowano 51 zgonów, które wystąpiły w trakcie leczenia lub do miesiąca od jego zakończenia (crIR: 0,3 / 100 pacjento-lat).

Współczynniki zapadalności dla poszczególnych zdarzeń były zbliżone dla pacjentów stosujących tofacytynib w dawce 5 mg vs 10 mg, bez względu na sposób kategoryzacji pacjentów (wg dawek średnich lub stałych). W kohorcie chorych leczonych tofacytynibem w stałej dawce 5 mg (wnioskowana interwencja; N = 2342) współczynniki zapadalności na 100 000 pacjento-terapii wyniosły dla AEs ogółem – 153,1; SAEs – 9,2; przerwania leczenia z powodu AEs – 7,2 oraz 0,3 dla zgonów w trakcie leczenia lub do miesiąca od jego zakończenia.

1.9.1.4.2. Całkowita śmiertelność

Szczegółową analizę zgonów, jakie wystąpiły w populacji programu badań klinicznych, przeprowadzono w pracy *Cohen 2014*.

Całkowita śmiertelność, oszacowana na podstawie zgonów do których doszło w trakcie leczenia lub do 30 dni od podania ostatniej dawki leku, wśród pacjentów leczonych tofacytynibem (bez względu na fazę badań i dawkę) wyniosła 0,30 (95% CI: 0,20; 0,44) / 100 P-Y, a śmiertelność z uwzględnieniem także zgonów do których doszło po 30 dniach od zakończenia leczenia – 0,53 / 100 P-Y (95% CI: 0,40; 0,71).

Współczynniki śmiertelności były zbliżone pomiędzy grupami leczonymi w badaniach III fazy vs w fazach LTE, a także pomiędzy chorymi leczonymi tofacytynibem w dawce 5 lub 10 mg, adalimumabem lub placebo (przedziały ufności nachodzą na siebie). Współczynniki całkowitej śmiertelności [/ 100 P-Y] dla tofacytynibu 5 mg oszacowano na 0,55 (95% CI: 0,23; 1,33) i 0,78 (95% CI: 0,37; 1,63) odpowiednio dla zgonów, które wystąpiły do 30 dni od podania ostatniej dawki leku oraz z uwzględnieniem zgonów późniejszych w populacji badań III fazy oraz na, odpowiednio 0,31 (95% CI: 0,17; 0,57) i 0,60 (95% CI: 0,4; 1,0) – w populacji badań LTE. Współczynnik śmiertelności sercowo-naczyniowej [/ 100 P-Y] wśród pacjentów leczonych tofacytynibem 5 mg w populacji badań LTE wyniósł 0,07 (95% CI: 0,02; 0,29), a w badaniach III fazy w tej grupie nie odnotowano żadnych zgonów sercowo-naczyniowych.

Zestawienie współczynników śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej, w przeliczeniu na 100 P-Y, dla poszczególnych grup poddawanych terapii tofacytynibem, adalimumabem lub placebo zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 128. Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa wśród chorych leczonych tofacetynybem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Cohen 2014).

Interwencja:	TOFA faza II/III/LTE	Populacja badań III fazy					Populacja badań LTE		
		TOFA 5	TOFA 10	TOFA†	PBO††	ADA	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†
Całkowita śmiertelność, do 30 dni od podania ostatniej dawki leku									
n	bd.	5	4	10	1	1	10	4	14
P-Y	bd.	903,72	910,37	2098,19	202,55	178,94	3243,11	2790,66	6033,77
crIR (95% CI) / 100 P-Y	0,30 (0,20; 0,44)	0,55 (0,23; 1,33)	0,44 (0,17; 1,17)	0,48 (0,26; 0,89)	0,49 (0,07; 3,51)	0,56 (0,08; 3,97)	0,31 (0,17; 0,57)	0,14 (0,05; 0,38)	0,23 (0,14; 0,39)
Całkowita śmiertelność, z uwzględnieniem zgonów, do których doszło po > 30 dniach od podania ostatniej dawki leku									
n	bd.	7	4	12	1	1	21	10	31
P-Y	bd.	903,64	910,37	2098,11	202,55	178,94	3243,11	2790,66	6033,77
crIR (95% CI) / 100 P-Y	0,53 (0,40; 0,71)	0,78 (0,37; 1,63)	0,44 (0,17; 1,17)	0,57 (0,33; 1,01)	0,49 (0,07; 3,51)	0,56 (0,08; 3,97)	0,60 (0,4; 1,0)	0,40 (0,2; 0,7)	0,51 (0,36; 0,73)
Śmiertelność sercowo-naczyniowa‡									
n	bd.	0	2	2	0	1	2	1	3
P-Y	bd.	903,72	910,37	2098,2	202,55	178,94	2748,05	2788,86	5536,91
crIR (95% CI) / 100 P-Y	bd.	0	0,22 (0,06; 0,88)	0,10 (0,02; 0,38)	0	0,56 (0,08; 3,97)	0,07 (0,02; 0,29)	0,04 (0,01; 0,26)	0,05 (0,02; 0,17)

† TOFA 5 lub 10 mg;

†† pacjenci, którzy zmieniali placebo na tofacetynyb są analizowani w grupie placebo do momentu zmiany leczenia, a po zmianie (*cross-over*) – w grupie TOFA;

‡ zgony, które wystąpiły na skutek zdarzeń sercowo-naczyniowych, wg orzeczenia niezależnej komisji (*cardiovascular safety end point adjudication committee*), orzekającej w sposób zaślepiiony.

W populacji wszystkich chorych leczonych tofacytynibem w badaniach II lub III fazy lub LTE wystąpiło łącznie 45 zgonów (z uwzględnieniem zgonów, do których doszło po ponad 30 dniach od zakończenia leczenia): 2 wśród pacjentów leczonych w badaniach II fazy, 12 – III fazy (w tym 10 – do 30 dni od zakończenia leczenia) i 31 – LTE (w tym 14 – do 30 dni od zakończenia leczenia). Ponadto w badaniach III fazy odnotowano po 1 zgonie wśród leczonych adalimumabem i placebo.

Wszystkie 14 zgonów, do których doszło u chorych leczonych w badaniach III fazy oraz 20 z 31 zgonów chorych leczonych w fazach LTE zostało poddanych niezależnej analizie komisji orzekającej, pracującej w sposób zaślepiiony. Orzeczone przyczyny zgonów zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 129. Przyczyny zgonów u chorych leczonych tofacytynibem w badaniach III fazy i LTE (Cohen 2014).

Faza badań klinicznych	Przyczyna zgonu	n
III faza	zakażenie	6
	przyczyny niezwiązane z układem sercowo-naczyniowym – „inne”	3 (w tym 1 w grupie PBO)
	przyczyny kardiologiczne	2 (w tym 1 w grupie ADA)
	nowotwór złośliwy	1
	uraz	1
	przyczyna nieznaną	1
	ŁĄCZNIE	14 (w tym 12 w grupach TOFA)
LTE (zgony poddane analizie komisji)	zakażenie	6
	nowotwór złośliwy	6
	przyczyny kardiologiczne	3
	przyczyny niezwiązane z układem sercowo-naczyniowym – „inne”	2
	samobójstwo	2
	przyczyna nieznaną	1
	ŁĄCZNIE	20

Najczęstszą przyczyną analizowanych zgonów u chorych leczonych tofacytynibem były zakażenia (37,5%), nowotwory złośliwe (21,9%; większość w populacji LTE), a rzadziej – zdarzenia sercowo-naczyniowe (12,5%).

Ponadto do źródłowej pracy załączono szczegółowe opisy wszystkich 47 analizowanych zgonów (z uwzględnieniem 2 w grupach komparatorów), obejmujących krótką charakterystykę pacjenta i okoliczności zgonu, wynik orzeczenia komisji (o ile zgon był przez nią analizowany) oraz wniosek badacza dotyczący ewentualnego związku przyczyn zgonu z leczeniem stosowanym w badaniu.

1.9.1.4.3. Zakażenia

Ocenę częstości zakażeń przeprowadzono w pracach: *Cohen 2014* (ogółem, najczęściej występujące, wymagające leczenia, ciężkie, półpasiec, WZW B i WZW C, zakażenia oportunistyczne – w tym gruźlica), *Winthrop 2014* (półpasiec), *Winthrop 2016* (zakażenia oportunistyczne, w wyszczególnieniu gruźlicy i zakażeń niegruźliczych) oraz *Cohen 2017* (ciężkie zakażenia, zgon w wyniku zakażenia, zakażenia oportunistyczne i półpasiec – ocena długoterminowa). Z uwagi na odmienne sposoby analizowania danych i raportowania wyników rezultaty każdego z badań przedstawiono poniżej osobno.

1.9.1.4.3.1. Badanie Cohen 2014

W badaniu *Cohen 2014* szczegółowej analizie poddano częstość i strukturę zakażeń wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami (adalimumab, placebo). Wyniki wyrażono jako częstość zdarzeń skorygowaną stopniem ekspozycji (EAER – *exposure-adjusted event rate*) na 100 P-Y lub jako odsetki.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny częstości występowania zakażeń wymagających leczenia (antybiotykoterapii lub interwencji chirurgicznej) w obserwacji 3- i 6-miesięcznej oraz trwałego wycofania leczenia z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego w postaci zakażenia. Wyniki podano jako odsetki chorych, u których wystąpiło oceniane zdarzenie. Ocenę przeprowadzono wyłącznie w populacji chorych leczonych w badaniach III fazy.

Tabela 130. Zakażenia wymagające leczenia i wycofanie leczenia z powodu zakażenia w populacji chorych leczonych w badaniach III fazy (*Cohen 2014*).

Punkt końcowy	Częstość w populacji badań III fazy, % (95% CI)			
	TOFA 5 N = 1216	TOFA 10 N = 1214	ADA N = 204	PBO N = 681
Zakażenia wymagające leczenia – 3 mies.	4,5 (3,43; 5,85)	5,7 (4,45; 7,14)	3,4 (1,39; 6,94)	3,8 (2,51; 5,54)
Zakażenia wymagające leczenia – 6 mies.	5,4 (4,27; 6,66)	4,9 (3,87; 6,18)	7,4 (4,17; 11,84)	2,7 (1,00; 5,82)
Trwałe wycofanie leczenia z powodu zakażenia	3,7 (2,06; 6,20)	3,3 (1,82; 5,49)	0,0 (0,00; 6,16)	1,2 (0,03; 6,31)

W 3. miesiącu obserwacji częstość zakażeń wymagających leczenia w grupach leczonych tofacytynibem 5 lub 10 mg (4,5% i 5,7%) była zbliżona do częstości w grupach adalimumabu (3,4%) i placebo (3,8%). W 6. miesiącu częstość tego AE była liczbowo wyższa w grupach aktywnie leczonych w porównaniu do placebo (odpowiednio 5,4%, 4,9%, 7,4% vs 2,7%), ale przedziały ufności wokół odsetków zachodziły na siebie.

Nasilenie obserwowanych zakażeń było w większości przypadków łagodne lub umiarkowane. Większość chorych, u których doszło do tego AE wymagała przejściowego wstrzymania leczenia, na czas nie przekraczający 2 tygodni. W populacji badań III fazy odsetki pacjentów, u których leczenie zostało trwale przerwane z powodu wystąpienia zakażenia wynosiły 3,7% i 3,3% w grupach TOFA 5 i TOFA 10 oraz 1,2% w grupie placebo, natomiast wśród chorych leczonych ADA nie odnotowano żadnego takiego przypadku. Ponadto wg autorów badania nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami TOFA 5 a TOFA 10 pod względem czasu do trwałego przerwania leczenia z powodu ciężkiego zakażenia w populacji badań III fazy, ani w populacji badań LTE (nie pokazano danych liczbowych).

W kolejnej tabeli (Tabela 131) przedstawiono oszacowania współczynników częstości zakażeń (EAER) na 100 P-Y – ogółem, najczęściej występujące i ciężkie oraz częstość ciężkich zakażeń w podziale na subpopulacje względem wieku i stosowania csDMARDs lub GKS. Oszacowań dokonano odrębnie dla populacji badań III fazy i badań LTE, z wyodrębnieniem dawek tofacytynibu 5 lub 10 mg oraz łącznie.

Częstość zakażeń, bez względu na nasilenie (EAER; / 100 P-Y), w populacji badań III fazy (okres obserwacji: 3 mies.) była zbliżona w grupach leczonych TOFA 5 [84,66 (95% CI: 74,36; 96,01)], TOFA 10 [89,12 (95% CI: 78,66; 100,84)] i placebo [86,90 (95% CI: 79,50; 94,92)], natomiast w grupie ADA była liczbowo niższa [70,44 (95% CI: 48,33; 98,60)]. Współczynnik EAER (/ 100 P-Y) w populacji badań LTE wyniósł 26,31 (95% CI: 24,57; 28,15) wśród leczonych TOFA 5 i 45,00 (95% CI: 42,54; 47,59) – w grupie TOFA 10. Wg informacji podanej w publikacji częstość zakażeń była porównywalna u chorych leczonych w skojarzeniu z csDMARDs i w monoterapii (nie podano danych liczbowych).

W łącznej populacji pacjentów leczonych tofacytynibem w badaniach fazy II, III i LTE zarejestrowano 259 chorych, u których doszło do rozwoju ciężkiego zakażenia [crIR = 3,09 (95% CI: 2,73; 3,49) / 100 P-Y]. Najczęściej notowanym zakażeniem ciężkim było zapalenie płuc, a także zakażenia skóry i tkanek miękkich. W populacji badań III fazy częstość ciężkich zakażeń (EAER) [/ 100 P-Y] była zbliżona w grupach TOFA 10 i TOFA 5 [2,97 (95% CI: 2,04; 4,33) vs 3,22 (95% CI: 2,24; 4,63)], natomiast w populacji LTE oceniane AE stwierdzano liczbowo częściej w grupie TOFA 10 [3,60 (95% CI: 2,96; 4,38) vs 2,62 (95% CI: 2,11; 3,24)]. W grupach referencyjnych częstość ciężkich zakażeń oszacowano na 1,73 (95% CI: 0,56; 5,36) i 0,65 (95% CI: 0,09; 4,63) / 100 P-Y, odpowiednio dla placebo i adalimumabu. Ponadto częstość ciężkich zakażeń była wyższa w subpopulacjach chorych w wieku ≥ 65 r.ż. oraz leczonych w skojarzeniu z csDMARDs i/lub GKS.

Częstość ciężkich zakażeń była stabilna w czasie, przy obserwowalnym spadku punktowych współczynników częstości w dwóch ostatnich analizowanych przedziałach czasowych (36-42 mies. i > 42 mies.); Tabela 131 (w publikacji źródłowej także na wykresie – Cohen 2014, Figure 1. A.).

Tabela 131. Zakażenia, w tym częste i ciężkie, wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Cohen 2014).

Interwencja:	Populacja badań III fazy					Populacja badań LTE		
	TOFA 5 N = 1216	TOFA 10 N = 1214	TOFA† N = 2430	PBO†† N = 681	ADA N = 204	TOFA 5 N = 1421	TOFA 10 N = 2681	TOFA† N = 4102
Zakażenia lub zarażenia pasożytnicze (ogółem)								
n	243	257	500	125	33	846	1237	2083
P-Y	287	288	575	158	47	3215	2748	5963
EAER: n / 100 P-Y (95% CI)	84,66 (74,36; 96,01)	89,12 (78,66; 100,84)	86,90 (79,50; 94,92)	79,27 (65,85; 94,26)	70,44 (48,33; 98,60)	26,31 (24,57; 28,15)	45,00 (42,54; 47,59)	34,93 (33,45; 36,47)
Zakażenia często występujące‡, n (EAER: n / 100 P-Y) [95% CI]								
Zapalenie oskrzeli	14 (4,87) [2,67; 8,18]	13 (4,50) [2,40; 7,72]	27 (4,69) [3,09; 6,83]	10 (6,34) [3,04; 11,64]	4 (8,53) [2,32; 21,79]	127 (3,95) [3,29; 4,70]	143 (5,20) [4,39; 6,13]	270 (4,52) [4,00; 5,10]
Półpasiec	5 (1,74) [0,57; 4,07]	16 (5,54) [3,18; 9,02]	21 (3,64) [2,26; 5,58]	2 (1,26) [0,15; 4,57]	0	127 (3,95) [3,29; 4,70]	118 (4,29) [3,55; 5,14]	245 (4,10) [3,61; 4,66]
Grypa	8 (2,78) [1,20; 5,49]	14 (4,85) [2,66; 8,16]	22 (3,82) [2,40; 5,79]	5 (3,17) [1,03; 7,39]	2 (4,26) [0,52; 15,37]	92 (2,86) [2,31; 3,51]	70 (2,54) [1,99; 3,22]	162 (2,71) [2,31; 3,17]
Zapalenie nosogardła	47 (16,37) [12,03; 21,78]	35 (12,13) [8,46; 16,90]	82 (14,25) [11,34; 17,70]	19 (12,05) [7,24; 18,78]	7 (14,94) [5,99; 30,69]	303 (9,42) [8,39; 10,55]	218 (7,93) [6,91; 9,06]	521 (8,73) [8,00; 9,52]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	53 (18,46) [13,83; 24,16]	47 (16,29) [11,99; 21,70]	100 (17,38) [14,15; 21,15]	23 (14,58) [9,23; 21,84]	7 (14,94) [5,99; 30,69]	141 (4,38) [3,69; 5,17]	291 (10,58) [9,41; 11,88]	432 (7,24) [6,58; 7,96]
Zakażenie dróg moczowych	25 (8,71) [5,64; 12,86]	24 (8,32) [5,34; 12,40]	49 (8,51) [6,30; 11,27]	12 (7,61) [3,92; 13,27]	7 (14,94) [5,99; 30,69]	95 (2,95) [2,39; 3,61]	176 (6,40) [5,49; 7,42]	271 (4,54) [4,02; 5,12]
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
n	29	27	61	3	3	84	100	184
P-Y	90 087	90 908	2093,8	20 246	17 866	3209,91	2775,84	5985,75
EAER: n / 100 P-Y (95% CI)	3,22 (2,24; 4,63)	2,97 (2,04; 4,33)	2,91 (2,27; 3,74)	1,48 (0,48; 4,59)	1,68 (0,54; 5,21)	2,62 (2,11; 3,24)	3,60 (2,96; 4,38)	3,07 (2,66; 3,55)

Interwencja:	Populacja badań III fazy					Populacja badań LTE		
	TOFA 5 N = 1216	TOFA 10 N = 1214	TOFA† N = 2430	PBO†† N = 681	ADA N = 204	TOFA 5 N = 1421	TOFA 10 N = 2681	TOFA† N = 4102
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze – analiza podgrup								
Wiek < 65 lat								
n	19	21	43	3	1	64	65	129
P-Y	76 989	78 174	1796,5	1736	15 325	2695,24	2341,52	5036,76
EAER: n / 100 P-Y (95% CI)	2,47 (1,57; 3,87)	2,69 (1,75; 4,12)	2,39 (1,76; 3,23)	1,73 (0,56; 5,36)	0,65 (0,09; 4,63)	2,38 (1,86; 3,03)	2,78 (2,18; 3,54)	2,56 (2,16; 3,04)
Wiek ≥ 65 lat								
n	10	6	18	0	2	20	35	55
P-Y	13 098	12 733	29 729	2886	2541	51 468	43 432	949
EAER: n / 100 P-Y (95% CI)	7,63 (4,10; 14,17)	4,71 (2,12; 10,49)	6,05 (3,81; 9,60)	0	7,87 (1,97; 31,47)	3,89 (2,51; 6,02)	8,06 (5,79; 11,22)	5,80 (4,45; 7,55)
Jednoczesne leczenie csDMARD								
n	28	23	55	3	3	48	63	111
P-Y	78 434	79 529	1836,01	17453	17866	3215,4	2781,9	5997,3
EAER: n / 100 P-Y (95% CI)	3,57 (2,47; 5,17)	2,89 (1,92; 4,35)	3,00 (2,30; 3,90)	1,72 (0,55; 5,33)	1,68 (0,54; 5,21)	1,49 (1,13; 1,98)	2,27 (1,77; 2,90)	1,85 (1,54; 2,23)
Brak jednoczesnego leczenia csDMARD (monoterapia)								
n	1	4	6	0	0	36	37	73
P-Y	11 721	11 379	2569	2793	bd.	3237,6	2784,6	6022,2
EAER: n / 100 P-Y (95% CI)	0,85 (0,12; 6,06)	3,52 (1,32; 9,37)	2,34 (1,05; 5,20)	0	0	1,11 (0,80; 1,54)	1,33 (0,96; 1,83)	1,21 (0,96; 1,53)

Interwencja:	Populacja badań III fazy					Populacja badań LTE		
	TOFA 5 N = 1216	TOFA 10 N = 1214	TOFA† N = 2430	PBO†† N = 681	ADA N = 204	TOFA 5 N = 1421	TOFA 10 N = 2681	TOFA† N = 4102
Jednoczesne stosowanie GKS								
n	25	14	43	3	2	51	61	112
P-Y	50 344	50 892	1167,32	11 323	10 212	1728,1	1446,9	3175,1
EAER: n / 100 P-Y (95% CI)	4,96 (3,35; 7,34)	2,75 (1,63; 4,65)	3,68 (2,73; 4,96)	2,65 (0,85; 8,22)	1,96 (0,49; 7,83)	2,95 (2,24; 3,88)	4,22 (3,28; 5,42)	3,53 (2,93; 4,25)
Brak jednoczesnego stosowania GKS								
n	4	13	18	0	1	33	39	72
P-Y	39 744	40 016	92 648	8923	7654	1481,8	1328,9	2810,7
EAER: n / 100 P-Y (95% CI)	1,01 (0,38; 2,68)	3,25 (1,89; 5,60)	1,94 (1,22; 3,08)	0	1,31 (0,18; 9,28)	2,23 (1,58; 3,13)	2,94 (2,14; 4,02)	2,56 (2,03; 3,23)

† TOFA 5 lub 10 mg;

†† pacjenci, którzy zmieniali placebo na tofacytynib są analizowani w grupie placebo do momentu zmiany leczenia, a po zmianie (*cross-over*) – w grupie TOFA;

‡ u ≥ 2% pacjentów w dowolnej z grup w badaniu III fazy (do 3. mies. leczenia, z grupą kontrolną) lub u ≥ 5% pacjentów w dowolnej grupie badania LTE.

Tabela 132. Zmiany ryzyka ciężkich zakażeń wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) w czasie (Cohen 2014).

Czas leczenia [mies]:	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42	> 42
N	4 789	4 063	3 543	2,673	1 983	964	619	563
n	60	69	50	37	23	10	4	6
P-Y	2 163,26	1 886,70	1 528,84	1 148,07	720,62	346,8	293,05	306,24
crIR (95% CI) / 100 P-Y	2,774 (2,15; 3,57)	3,657 (2,89; 4,63)	3,27 (2,48; 4,32)	3,223 (2,34; 4,45)	3,192 (2,12; 4,80)	2,883 (1,55; 5,36)	1,365 (0,51; 3,64)	1,959 (0,88; 4,36)

Przeprowadzona przez autorów badania analiza regresji Coxa, analizująca wpływ zróżnicowanych czynników na ryzyko ciężkich zakażeń obejmowała całą populację pacjentów leczonych tofacetynybem w programie badań klinicznych, tj. łączną populację badań II fazy, III fazy i LTE, z wyłączeniem grup kontrolnych, w których nie stosowano tofacetynybu. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości HR, w przypadku których 95% CI nie zawierał jedności zaznaczono w tabeli pogrubioną czcionką.

Tabela 133. Zapadalność na ciężkie zakażenia, wśród chorych leczonych tofacetynybem w warunkach badań klinicznych – analiza wpływu potencjalnych czynników ryzyka (Cohen 2014).

Czynnik		HR (95% CI)
Wiek	≥ 65 lat vs < 65 lat	2,17 (1,64; 2,88)
Cukrzyca	tak vs nie	1,99 (1,39; 2,85)
Stosowanie GKS	≥ 7,5 vs < 7,5 mg	1,41 (1,05; 1,88)
Dawka tofacetynybu	10 vs 5 mg	1,44 (1,13; 1,83)
Rodzaj wcześniej stosowanych DMARDs, na które nie uzyskano właściwej odpowiedzi	bDMARDs vs csDMARDs	1,15 (bd.) [†]
Zakażenie wymagające leczenia w ciągu pierwszych 6 mies.	tak vs nie	1,31 (bd.) [†]
Czas trwania choroby	jednostka: 1 rok	1,06 (bd.) [†]

[†] zakres 95% CI przedstawiono wyłącznie na wykresie – Cohen 2014, Figure 1. B. (brak danych liczbowych).

Istotnie statystycznie zwiększone ryzyko ciężkiego zakażenia u pacjenta leczonego tofacetynybem odnotowano w odniesieniu do (wartości w zakresie HR od 2,17 do 1,41): wieku ≥ 65 lat (vs < 65 lat), współistniejącej cukrzycy, wyższej dawki tofacetynybu (10 vs 5 mg) oraz wyższej dawki stosowanych GKS (≥ 7,5 vs < 7,5 mg). Przeprowadzony ponadto przez autorów badania test interakcji pomiędzy czynnikiem dawki tofacetynybu a wiekiem, dawką GKS i współistnieniem cukrzycy nie wskazywał na dodatkowy wzrost ryzyka w związku z większą ekspozycją na tofacetynyb w wymienionych podgrupach pacjentów.

W łącznej populacji pacjentów leczonych tofacetynybem w badaniach fazy II, III i LTE zarejestrowano 346 pacjentów, u których doszło do zakażenia półpaścem [crIR = 4,27 (95% CI: 3,85; 4,75) / 100 P-Y]. Częstość półpaśca (EAER / 100 P-Y) była zbliżona w grupach TOFA 10 i TOFA 5 zarówno w badaniach III fazy [5,54 (95% CI: 3,18; 9,02) vs 1,74 (95% CI: 0,57; 4,07)], jak i w populacji LTE [4,29 (95% CI: 3,55; 5,14) vs 3,95 (95% CI: 3,29; 4,70)] i była liczbowo wyższa niż u pacjentów przyjmujących placebo [1,26 (95% CI: 0,15; 4,57)]. Nie odnotowano żadnego przypadku półpaśca wśród pacjentów leczonych adalimumabem. W populacji LTE częstość zakażenia półpaścem była wyższa u chorych w wieku ≥ 65 lat, a w populacjach badań III fazy i LTE umiarkowany wzrost ryzyka ocenianego AE obserwowano u cho-

rych przyjmujących GKS. Ponadto w badaniach LTE ryzyko pólpaśca było wyższe w populacji azjatyckiej [6,75 (95% CI: 5,56; 8,22)] w porównaniu do chorych rasy białej [3,54 (95% CI: 2,98; 4,21)] lub czarnej [2,21 (95% CI: 0,71; 6,85)]. Według autorów badania współczynniki ryzyka pólpaśca u chorych leczonych tofacetynybem wykazywały stabilność w czasie (nie pokazano danych liczbowych).

Ciężkie zakażenie pólpaścem, wymagające hospitalizacji lub podawania leków przeciwwirusowych pozajelitowo, obserwowano nieczęsto (n = 21 na 4789 pacjentów): 3 przypadki w badaniach II fazy (po 1 pacjencie przyjmującym tofacetynyb w dawce 5, 10 lub 15 mg; wszystkie u pacjentów azjatyckich), 5 – III fazy (5 mg – 4 pacjentów, 10 mg – 1 pacjent; w tym 3 pacjentów azjatyckich) i 13 – w badaniach LTE (5 mg – 11 pacjentów, 10 mg – 2 pacjentów; w tym 9 pacjentów azjatyckich). Obserwowane ciężkie zdarzenia obejmowały m.in. pólpaśca ocznego (n = 4) i obejmującego wiele dermatomów (*multidermatomal*) (n = 2).

Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C (dodatni wynik testu) obserwowano rzadko (n = 3); wszystkie 3 odnotowane zakażenia dotyczyły pacjentów azjatyckich (u jednego reaktywacja HBV z podwyższoną aktywnością transaminaz, u kolejnego prawdopodobnie fałszywie dodatni wynik testu na antygen powierzchniowy zapalenia wątroby, a u trzeciego nowe zakażenie HBV o łagodnym przebiegu, z aktywnością transaminaz 2-3 razy większą niż górna granica normy). U dwóch zakażonych chorych nie zastosowano leczenia antywirusowego (u trzeciego – brak danych). W czasie opracowywania cytowanej pracy u jednego pacjenta WZW zostało wyleczone, a trwało – u pozostałych dwóch.

W łącznej populacji pacjentów leczonych w badaniach fazy II, III i LTE wystąpienie gruźlicy raportowano u 16 chorych (w tym tylko 1 przypadek w Europie). Chorzy, u których stwierdzono gruźlicę byli leczeni tofacetynybem w dawce 10 mg w badaniach III fazy (n = 6) lub LTE (n = 5) lub tofacetynybem w dawce 5 mg w badaniach LTE (n = 5). Nie obserwowano gruźlicy wśród leczonych adalimumabem lub placebo.

Zakażenie oportunistyczne inne niż gruźlica wystąpiło u 25 pacjentów w łącznej populacji badań II i III fazy oraz LTE; crIR = 0,30 (95% CI: 0,20; 0,44) / 100 P-Y. Odnotowane rodzaje zakażeń oportunistycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 134. Rodzaje zakażeń oportunistycznych raportowanych w programie badań klinicznych tofacetynybu w RZS (Cohen 2014).

Zakażenia oportunistyczne u leczonych tofacetynybem	n zdarzeń
gruźlica	16
kandydoza przełyku	8

Zakażenia oportunistyczne u leczonych tofacytynibem	n zdarzeń
pneumocystozowe zapalenie płuc	3†
zakażenie/wiremia cytomegalowirusem	6
mykobakterioza płuc	2
kryptokokowe zapalenie płuc	2
kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1
półpasiec obejmujący wiele dermatomów (<i>multidermatomal</i>)	2
encefalopatia wywołana wirusem BK	1
zakażenia oportunistyczne łącznie	41

† w tym 1 zgon.

Na 25 zidentyfikowanych chorych z zakażeniem oportunistycznym (ZO) innym niż gruźlica, zgon z powodu ZO raportowano w jednym przypadku – chorego na pneumocystozowe zapalenie płuc. Najczęstszym notowanym niegruźliczym ZO była kandydoza przełyku (n = 8), przy czym liczne rozpoznania były wynikiem badań endoskopowych wykonywanych z innych wskazań. U jednego pacjenta doszło do rozwoju encefalopatii wywołanej wirusem BK – stan chorego uległ poprawie po przerwaniu stosowanego leczenia i wdrożeniu właściwego postępowania medycznego.

Według autorów badania ryzyko zakażenia oportunistycznego (z uwzględnieniem gruźlicy) nie było zwiększone u chorych przyjmujących GKS, zarówno w populacji badań III fazy, jak i LTE. Natomiast w kohorcie leczonych w badaniach III fazy (ale nie w LTE) nieznaczne zwiększenie ryzyka ZO związane było z płcią męską i wiekiem ≥ 65 lat (nie podano danych liczbowych).

1.9.1.4.3.2. *Badanie Winthrop 2014*

W celu oceny ryzyka półpaśca u leczonych tofacytynibem ramach badania *Winthrop 2014* przeprowadzono analizę zapadalności (*incidence*) w całej populacji leczonych tofacytynibem i w subpopulacjach oraz porównawczą ocenę ryzyka półpaśca w kohortach leczonych tofacytynibem i kohortach referencyjnych (*comparative risk cohort studies*) – ADA i PBO. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 135).

Tabela 135. Zapadalność na półpasiec wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w warunkach badań klinicznych (Winthrop 2014).

Punkt końcowy	Rodzaj analizy	Populacja / subpopulacja	N	n (%)	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]
wyniki analizy zapadalności (w całej populacji programu klinicznego)					
półpasiec			4789	239 (5,0)	4,4 (3,8; 4,9)
ciężkie zakażenie półpaścem			4789	16 (0,3*)	bd.
zgon z powodu półpasca			4789	0 (0)	bd.
półpasiec trzewny	analiza zapadalności ogółem	wszyscy pacjenci leczeni w badaniach II i III fazy oraz fazach wydłużonych	4789	0 (0)	bd.
półpasiec obejmujący wiele dermatomów (<i>multidermatomal</i>)			4789	1 (0,02*)	bd.
półpasiec oczny			4789	2 (0,04*)	bd.
półpasiec	analiza wg leczenia skojarzonego [^]	pacjenci nieleczeni jednocześnie metotreksatem lub prednizonem	bd.	bd.	3,4 (2,4; 4,7)
		pacjenci leczeni jednocześnie metotreksatem i prednizonem	bd.	bd.	4,3 (3,5; 5,4)
		pacjenci leczeni jednocześnie prednizonem, bez metotreksatu	bd.	bd.	5,7 (4,4; 7,3)
		pacjenci leczeni jednocześnie metotreksatem bez prednizonu	bd.	bd.	4,2 (3,3; 5,4)
półpasiec	analiza wg wieku i leczenia skojarzonego z prednizonem [^]	pacjenci w wieku ≥60 lat leczeni jednocześnie prednizonem	bd.	bd.	6,3 (4,8; 8,2)
		pacjenci w wieku ≥60 lat nieleczeni jednocześnie prednizonem	bd.	bd.	5,4 (4,0; 7,2)
		pacjenci w wieku < 60 lat leczeni jednocześnie prednizonem	bd.	bd.	4,2 (3,4; 5,2)
		pacjenci w wieku < 60 lat nieleczeni jednocześnie prednizonem	bd.	bd.	3,1 (2,4; 4,1)
półpasiec	analiza wg regionu ^{^^}	USA/Kanada/Australia	P-Y: 1216	40	3,3 (2,4; 4,5)
		Europa Zachodnia	P-Y: 450	12	2,7 (1,5; 4,7)
		Europa Wschodnia	P-Y: 1425	43	3,0 (2,2; 4,1)
		Ameryka Łacińska	P-Y: 991	37	3,7 (2,7; 5,2)
		Azja ⁺⁺	P-Y: 1388	107	7,7 (6,4; 9,3)
wyniki analizy porównawczej (w populacji badań III fazy)					
półpasiec	analiza wg interwencji [§]	TOFA ogółem (5 10 mg)	2430*	bd.	4,31 (3,4; 5,4)
		TOFA 5 mg	1216	bd.	4,39 (bd.†)
		TOFA 10 mg	1214	bd.	4,23 (bd.†)
		PBO	681	bd.	1,49 (0,5; 4,6)
		ADA	204	bd.	2,81 (1,2; 6,8)

Punkt końcowy	Rodzaj analizy	Populacja / subpopulacja	N	n (%)	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]
półpasiec w okresie 3 mies. od rozpoczęcia leczenia	analiza wg interwencji	TOFA 5 mg	1216	6	2,1 (0,9; 4,6)
		TOFA 10 mg	1214	15	5,2 (3,1; 8,6)
		PBO	681	2	1,3 (0,3; 5,1)
		ADA	204	0	0 (0; 7,5)

† wynik przedstawiony na wykresie (brak danych liczbowych);

†† wśród krajów azjatyckich najwyższą zapadalność odnotowano w Japonii i Korei; crIR: 9,2 (95% CI: 7,5; 11,4) / 100 P-Y;

^ różnice pomiędzy grupami NS;

^^ czynnik istotny statystycznie w analizie wieloczynnikowej (Azja vs pozostałe regiony);

§ wykres umożliwiający porównanie zakresów 95% CI dla poszczególnych interwencji – publikacja źródłowa *Winthrop 2014, Figure 1*.

W całej populacji chorych na RZS, leczonych tofacetynybem w ramach programu klinicznego (N = 4789), zakażenie półpaścem odnotowano u 5% pacjentów; crIR = 4,4 (95% CI: 3,8; 4,9) / 100 P-Y. Zakażenia ciężkie (n = 16) stanowiły 7% raportowanych przypadków, czyli w całej leczonej populacji występowały z częstością < 0,5%. U dwojga chorych wystąpił półpasiec oczny, a u jednego – półpasiec *mutidermatomal*. Wśród 16 pacjentów, u których doszło do ciężkiego zakażenia większość była płci żeńskiej (n = 15) i przyjmowała tofacetynyb w dawce 5 mg (n = 12). Zakażenia ciężkie wystąpiły w większości w Japonii (n = 10) i Korei (n = 2); w innych krajach (Argentyna, Czechy, Chorwacja, Finlandia) odnotowano tylko pojedyncze przypadki.

Nie odnotowano żadnych zgonów w wyniku zakażenia półpaścem ani przypadków półpaśca trzewnego. U większości chorych dotkniętych półpaścem (89%) leczenie tofacetynybem było wstrzymywane tymczasowo lub kontynuowane; całkowite przerwanie leczenia z powodu zakażenia półpaścem raportowano w odniesieniu do 10% leczonych pacjentów. Wystąpienie ciężkiego zakażenia półpaścem związane było z hospitalizacją lub leczeniem dożylnymi lekami antywirusowymi.

W analizie według prowadzonego leczenia skojarzonego (tofacetynyb +/- metotreksat, +/- prednizon) najwyższe (liczbowo) narażenie na ryzyko wystąpiło u chorych leczonych prednizonem bez metotreksatu, a najniższe – u nieleczonych ani metotreksatem ani prednizonem; różnice względem pozostałych grup nie były jednak istotne statystycznie. W analizie uwzględniającej czynnik wieku i leczenia prednizonem najwyższe ryzyko półpaśca dotyczyło chorych ≥ 60 r.ż. leczonych prednizonem, a najniższe – chorych w wieku < 60 lat, nieleczonych prednizonem; opisany trend również nie był statystycznie istotny. W analizie wg regionu, na terenie którego znajdował się ośrodek kliniczny uczestniczący w badaniu odnotowano wyraźnie wyższe ryzyko wystąpienia półpaśca u chorych leczonych w Azji, w porównaniu do pozostałych regionów, z których najniższym ryzykiem charakteryzowała się Europa Zachodnia, a następnie – Europa Wschodnia; analiza wieloczynnikowa wykazała, że leczenie w ośrodku azjatyckim stanowi istotny statystycznie, niezależny czynnik ryzyka wystąpienia półpaśca w trakcie leczenia tofacetynybem. Autorzy zaznaczyli, że u chorych leczonych adalimumabem stwierdzono 5

przypadków pólpaśca na 175 pacjentów (crIR = 3,26 [95% CI: 1,4; 7,8] / 100 P-Y; podano, że badania oceniające adalimumab nie włączały chorych rasy azjatyckiej).

Przeprowadzona przez autorów badania analiza wieloczynnikowa wykazała ponadto, że – poza regionem geograficznym – istotnym statystycznie, niezależnym czynnikiem ryzyka zakażenia pólpaścem w trakcie terapii tofacetynybem jest wiek pacjenta (im wyższy wiek tym większe ryzyko pólpaśca).

W analizie porównawczej kohort pacjentów, u których w badaniach III fazy stosowano tofacetynyb, adalimumab lub placebo najwyższe ryzyko pólpaśca występowało u chorych leczonych tofacetynybem, a ryzyko w grupach leczonych w dawce 5 i 10 mg było zbliżone. Współczynnik zapadalności w grupach leczonych tofacetynybem był 1,5-krotnie wyższy od tego współczynnika w grupach adalimumabu i blisko 3-krotnie wyższy w porównaniu z grupami placebo. Opisanie trendy nie były jednak istotne statystycznie.

Analiza porównawcza ryzyka pólpaśca w okresie ograniczonym do pierwszych 3 miesięcy terapii (*cross-over* z grup placebo do TOFA było możliwe dopiero po tym okresie) wykazała natomiast, że zapadalność na pólpaśca była 2,5-krotnie wyższa u chorych leczonych tofacetynybem w dawce 10 mg (dawka niezarejestrowana) w porównaniu do leczonych tofacetynybem w dawce 5 mg (dawkowanie zarejestrowane – wnioskowana interwencja). Opisany trend nie był istotny statystycznie, autorzy publikacji zwracają jednak uwagę na ograniczoną liczbę zdarzeń i okres ekspozycji na lek. Zauważono ponadto, że wśród chorych, u których początkowe leczenie placebo zmieniono na tofacetynyb (*cross-over*), również obserwowany był trend wyższej zapadalności na pólpaśca w pierwszych miesiącach leczenia TOFA 10 w porównaniu do TOFA 5. Zapadalność wśród leczonych tofacetynybem w dawce 5 mg była ponad 1,5 razy wyższa niż w grupach placebo, a w grupie adalimumabu w pierwszych 3 miesiącach terapii nie odnotowano żadnego wystąpienia pólpaśca; nie podano informacji o istotności statystycznej wspomnianych różnic. Autorzy zaznaczyli, że badanie nie jest w stanie ocenić czy istnieje zwiększone ryzyko pojawienia się pólpaśca podczas stosowania tofacetynybu w porównaniu do adalimumabu i innych TNFi, gdyż takie porównanie nie było zaplanowane i badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, by ocenić różnice między tymi grupami. W dyskusji podano, że istnieją sprzeczne dowody na związek między blokowaniem TNF, a występowaniem pólpaśca (w niektórych badaniach sugeruje się stosunkowo wyższe ryzyko wystąpienia pólpaśca podczas terapii adalimumabem i infliksymabem w porównaniu do etanerceptu, a w innych stwierdzono niższe ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych leczonych adalimumabem w porównaniu do etanerceptu). Podano także, że przeprowadzone duże badanie obserwacyjne nie wykazało zwiększonego ryzyka pólpaśca u chorych otrzymujących TNFi lub nbDMARDs.

1.9.1.4.3.3. *Badanie Winthrop 2016*

W badaniu *Winthrop 2016* przeprowadzono analizę zapadalności (*incidence*) na zakażenia oportunistyczne w całej populacji chorych włączonych do programu badań klinicznych tofacetynybu w RZS, ze szczególnym uwzględnieniem gruźlicy. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej. Z uwagi na fakt, że predefiniowane zdarzenia wystąpiły wyłącznie u pacjentów leczonych tofacetynybem, wszystkie zawarte w tabeli oszacowania dotyczą wyłącznie tej grupy chorych.

Tabela 136. Zapadalność na zakażenia oportunistyczne, ze szczególnym uwzględnieniem gruźlicy, wśród chorych leczonych tofacetynybem w warunkach badań klinicznych (Winthrop 2016).

Populacja (analiza)		N	n (%)	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]
Zakażenia oportunistyczne ogółem (gruźlica i inne łącznie)				
wszyscy pacjenci leczeni w badaniach II i III fazy i fazach wydłużonych†		5671	58 (1,0*)	0,46 (0,36; 0,59)
pacjenci leczeni w badaniach II i III fazy i fazach wydłużonych (względem wieku)	wiek ≥ 65 lat	bd.	10 [‡]	0,58 (0,31; 1,07)
	wiek < 65 lat	bd.	48 [‡]	0,44 (0,33; 0,58)
pacjenci leczeni w badaniach II i III fazy i fazach wydłużonych (względem płci)	mężczyźni	bd.	6 [‡]	0,28 (0,13; 0,63)
	kobiety	bd.	52 [‡]	0,49 (0,38; 0,65)
pacjenci leczeni w badaniach II i III fazy i fazach wydłużonych (względem stosowania GKS)	leczeni GKS	bd.	37 [‡]	0,52 (0,38; 0,72)
	nieleczeni GKS	bd.	21 [‡]	0,38 (0,25; 0,58)
pacjenci leczeni w badaniach II i III fazy i fazach wydłużonych (względem zapadalności na gruźlicę w regionie leczenia / 100 P-Y)	niska (0,01)	bd.	7 [‡]	0,14 (0,07; 0,30)
	średnia (≥0,01 i ≤0,05)††	bd.	23 [‡]	0,46 (0,31; 0,69)
	wysoka (> 0,05)	bd.	28 [‡]	1,01 (0,69; 1,46)
pacjenci leczeni w badaniach III fazy (względem dawki TOFA)	TOFA 10	1609	bd.	0,93 (0,55; 1,58)
	TOFA 5	1587	bd.	0,20 (0,07; 0,64)
pacjenci leczeni w fazach wydłużonych (względem dawki TOFA)	TOFA 10	bd.	bd.	0,48 (0,33; 0,71)
	TOFA 5	bd.	bd.	0,38 (0,23; 0,62)
pacjenci leczeni w badaniach III fazy (względem stosowania GKS)	leczeni GKS	bd.	bd.	0,55 (0,38; 0,81)
	nieleczeni GKS	bd.	bd.	0,31 (0,19; 0,53)
pacjenci leczeni w badaniach III fazy (względem wieku)	wiek ≥ 65 lat	bd.	bd.	0,49 (0,24; 1,04)
	wiek < 65 lat	bd.	bd.	0,43 (0,30; 0,60)
Gruźlica				
wszyscy pacjenci leczeni w badaniach II i III fazy i fazach wydłużonych†		5671	26 [‡]	0,21 (0,14; 0,30)

Populacja (analiza)		N	n (%)	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]
pacjenci leczeni w badaniach III fazy		3196	9 ^{††}	0,27 (0,14; 0,54)
pacjenci leczeni w fazach wydłużonych		bd.	17 ^{††}	bd.
pacjenci leczeni w badaniach III fazy (względem dawki TOFA)	TOFA 10	1609	bd.	0,53 (0,27; 1,07)
	TOFA 5	1587	0 (0)	bd.
pacjenci leczeni w fazach wydłużonych (względem dawki TOFA)	TOFA 10	bd.	bd.	0,21 (0,12; 0,38)
	TOFA 5	bd.	bd.	0,15 (0,07; 0,33)
pacjenci leczeni w badaniach III fazy (względem stosowania GKS)	leczeni GKS	bd.	bd.	0,50 (0,19; 1,33)
	nieleczeni GKS	bd.	bd.	0,57 (0,22; 1,53)
pacjenci leczeni w fazach wydłużonych (względem stosowania GKS)	leczeni GKS	bd.	bd.	0,19 (0,10; 0,37)
	nieleczeni GKS	bd.	bd.	0,18 (0,09; 0,36)
pacjenci leczeni w badaniach III fazy (względem wieku)	wiek ≥ 65 lat	bd.	bd.	0,51 (0,07; 3,63)
	wiek < 65 lat	bd.	bd.	0,54 (0,26; 1,13)
pacjenci leczeni w fazach wydłużonych (względem wieku)	wiek ≥ 65 lat	bd.	bd.	0,28 (0,11; 0,75)
	wiek < 65 lat	bd.	bd.	0,17 (0,10; 0,29)
pacjenci leczeni w badaniach III fazy (względem płci)	mężczyźni	bd.	bd.	1,26 (0,41; 3,90)
	kobiety	bd.	bd.	0,40 (0,17; 0,95)
wszyscy pacjenci leczeni w badaniach II i III fazy i fazach wydłużonych (względem zapadalności na gruźlicę w regionie leczenia / 100 P-Y)	niska (0,01)	P-Y: 4852,3	1 [†]	0,02 (0,003; 0,15)
	średnia (≥0,01 i ≤0,05) ^{††}	P-Y: 5020,5	4 [†]	0,08 (0,03; 0,21)
	wysoka (> 0,05)	P-Y: 2791,1	21 [†]	0,75 (0,49; 1,15)
Zakażenia oportunistyczne inne niż gruźlica				
wszyscy pacjenci leczeni w badaniach II i III fazy i fazach wydłużonych [†]		5671	34 [†]	0,25 (0,18; 0,36)
pacjenci leczeni w badaniach III fazy (względem dawki TOFA)	TOFA 10	1609	bd.	0,40 (0,18; 0,90)
	TOFA 5	1587	bd.	0,21 (0,07; 0,64)
pacjenci leczeni w fazach wydłużonych (względem dawki TOFA)	TOFA 10	bd.	bd.	0,27 (0,16; 0,46)
	TOFA 5	bd.	bd.	0,23 (0,12; 0,43)
pacjenci leczeni w badaniach III fazy (względem stosowania GKS)	leczeni GKS	bd.	bd.	0,36 (0,22; 0,58)
	nieleczeni GKS	bd.	bd.	0,13 (0,06; 0,30)
pacjenci leczeni w badaniach III fazy (względem wieku)	wiek ≥ 65 lat	bd.	bd.	0,21 (0,07; 0,66)
	wiek < 65 lat	bd.	bd.	0,26 (0,17; 0,40)

Populacja (analiza)	N	n (%)	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]
Zgon z powodu zakażenia oportunistycznego			
wszyscy pacjenci leczeni w badaniach II i III fazy i fazach wydłużonych†	5671	1 [^] (0,02*)	bd.
Przerwanie leczenia TOFA z powodu zakażenia oportunistycznego			
wszyscy pacjenci leczeni w badaniach II i III fazy i fazach wydłużonych†	5671	40 (0,7*)	bd.

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- [^] przyczyna: pneumocystozowe zapalenie płuc;
- † 60 zdarzeń u 58 pacjentów; żadne ze zdarzeń nie wystąpiło w badaniach II fazy i wszystkie wystąpiły u leczonych tofacetynybem;
- †† w tym Polska;
- ‡ liczba zdarzeń;
- ‡‡ wszystkie zdarzenia w grupie leczonej w dawce 10 mg.

W kolejnej tabeli zestawiono rodzaje zakażeń oportunistycznych, jakie wystąpiły w programie badań klinicznych tofacetynybu w RZS.

Tabela 137. Rodzaje zakażeń oportunistycznych raportowanych w programie badań klinicznych tofacetynybu w RZS (Winthrop 2016).

Zakażenia oportunistyczne u leczonych tofacetynybem	n zdarzeń
gruźlica	26
kandydoza przełyku	9
pneumocystozowe zapalenie płuc	4
zakażenie cytomegalowirusem	6
mykobakterioza płuc	2
kryptokokowe zapalenie płuc	2
kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1
półpasiec rozsiany lub obejmujący wiele dermatomów (<i>multidermatomal</i>)	8
encefalopatia wywołana wirusem BK	1
toksoplazmoza	1
zakażenia oportunistyczne łącznie	60

Ogółem zidentyfikowano 60 predefiniowanych zdarzeń chorobowych, z których większość (n = 26) stanowiła gruźlica, a następnie kandydoza przełyku (n = 9), półpasiec rozsiany lub obejmujący wiele dermatomów (*multidermatomal*) (n = 8) i zakażenia cytomegalowirusem (n = 6). Wszystkie zakażenia oportunistyczne wystąpiły u pacjentów leczonych tofacetynybem, w dawce 5 lub 10 mg. W badaniach II fazy nie stwierdzono żadnego takiego zdarzenia. Żadnego przypadku nie odnotowano w pozostałych analizowanych grupach, tj. wśród chorych leczonych adalimumabem, metotreksatem

lub otrzymujących placebo (przy czym ekspozycja w grupie TOFA 5 mg i TOFA 10 mg wyniosła 1464,18 i 1501,03 P-Y, a w przypadku pozostałych leków odpowiednio 178,04, 152,07 i 202,71 P-Y).

W całej populacji chorych na RZS, leczonych tofacytynibem w ramach programu klinicznego (N = 5671), co najmniej jedno zakażenie oportunistyczne odnotowano u 1,0% (n = 58) pacjentów; crIR = 0,46 (95% CI: 0,36; 0,59) / 100 P-Y. Surowy współczynnik zapadalności na gruźlicę w całej populacji badań klinicznych wyniósł 0,21 (95% CI: 0,14; 0,30) / 100 P-Y, a dla zakażeń niegruźliczych – 0,25 95% CI: (0,18; 0,36) / 100 P-Y.

Częstość zakażeń oportunistycznych (gruźlica i pozostałe – łącznie) była liczbowo wyższa u chorych leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do leczonych w dawce obecnie zarejestrowanej, tj. 5 mg. Różnica ta była silniej zaznaczona w populacji badań III fazy (współczynnik zapadalności 4,7 razy wyższy w grupie TOFA 10 vs TOFA 5), niż w populacji faz wydłużonych (odpowiednio 1,3 razy wyższy). Ponadto trendy w kierunku wyższej zapadalności wystąpiły w analizach podgrup wyodrębnionych względem stosowania glikokortykosteroidów (wyższa zapadalność u przyjmujących GKS w populacji badań III fazy i całej populacji badań) oraz względem zapadalności na gruźlicę w populacji ogólnej danego regionu wg WHO (najwyższe ryzyko zakażenia u chorych leczonych w regionach o wysokiej zapadalności na gruźlicę).

Wszystkie przypadki gruźlicy wśród chorych na RZS leczonych tofacytynibem w badaniach III fazy wystąpiły wśród pacjentów stosujących dawkę 10 mg, a w populacji leczonych w fazach wydłużonych częstość gruźlicy była 1,4-krotnie wyższa. Ponadto wielkość współczynników zapadalności na gruźlicę była związana z płcią (w populacji badań III fazy wyższe ryzyko gruźlicy u mężczyzn), zapadalnością na gruźlicę w populacji ogólnej danego regionu (najwyższe ryzyko na terenie wysokiej zapadalności) oraz wiekiem (w populacji faz wydłużonych wyższe ryzyko u chorych ≥ 65 lat). Autorzy próby zaznaczyli także, że podczas terapii tofacytynibem pacjenci mogli otrzymywać izoniazyd – u żadnego z ponad 200 chorych, którzy ukończyli taką terapię, nie doszło do rozwoju aktywnej gruźlicy.

Częstość zakażeń oportunistycznych innych niż gruźlica była liczbowo wyższa u chorych leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg, w porównaniu do leczonych w dawce zarejestrowanej, tj. 5 mg – w szczególności w populacji badań III fazy (współczynnik zapadalności prawie 2-krotnie wyższy w grupie TOFA 10 vs TOFA 5). Ponadto w populacji badań III fazy ryzyko analizowanych zdarzeń chorobowych było wyższe u chorych stosujących glikokortykosteroidy.

W większości przypadków wystąpienie zakażenia oportunistycznego prowadziło do trwałego przerwania terapii tofacytynibem; n = 40 (0,7%). Odnotowano jeden zgon, do którego doszło w wyniku pneumocystozowego zapalenia płuc.

1.9.1.4.3.4. *Badanie Cohen 2017*

W badaniu *Cohen 2017* dokonano długoterminowej oceny ryzyka ciężkich zakażeń, półpasca i zakażeń oportunistycznych, ze szczególnym uwzględnieniem gruźlicy u chorych leczonych tofacetynybem. Wyniki oszacowań surowego współczynnika zapadalności, z podziałem na grupy względem dawki tofacetynybu (średniej lub stałej) oraz bez względu na dawkę, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 138. Zapadalność na zakażenia ciężkie, oportunistyczne, półpasca i gruźlicę oraz zgony w wyniku zakażeń wśród pacjentów leczonych tofacetynybem w badaniach klinicznych w obserwacji długoterminowej (Cohen 2017).

Ekspozycja na lek / punkt końcowy	n [^]	TOFA	Analiza wg dawki przeciętnej [†]		Analiza wg dawki stałej ^{††}	
		(wszystkie dawki)	TOFA 5 mg	TOFA 10 mg	TOFA 5 mg	TOFA 10 mg
Ekspozycja na tofacetynyb						
N	-	6194	2239	3955	2342	2814
P-Y	-	19406	6870	12536	3623	6702
Liczba pacjentów u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjento-lat (95% CI)						
Ciężkie zakażenie [‡]	527	2,7 (2,5; 3,0)	3,1 (2,7; 3,5)	2,6 (2,3; 2,9)	2,3 (1,8; 2,8)	2,7 (2,3; 3,1)
ogółem	703	3,9 (3,6; 4,2)	3,8 (3,3; 4,3)	4,0 (3,6; 4,4)	3,5 (2,9; 4,1)	4,1 (3,6; 4,7)
Półpasiec	USA/Kanada (N = 1505)	163	4,3 (3,6; 5,0)	bd.	bd.	bd.
	Europa (N = 2065)	166	2,5 (2,1; 2,9)	bd.	bd.	bd.
	Ameryka Łąc. (N = 1037)	111	3,7 (3,0; 4,4)	bd.	bd.	bd.
	Azja (N = 1587)	263	5,9 (5,2; 6,6)	bd.	bd.	bd.
	Australia/N. Zelandia (N = 123)	182	5,3 (3,2; 8,1)	bd.	bd.	bd.
	Półpasiec ciężki [‡]	53	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,5)	0,2 (0,2; 0,4)	0,3 (0,1; 0,5)
Półpasiec rozszany lub obejmujący wiele dermatomów (<i>multidermatomal</i>)	53	0,3 (0,2; 0,4)	bd.	bd.	0,1 (0,0; 0,2)	0,2 (0,1; 0,4)
ZO z wyłączeniem gruźlicy	61	0,3 (0,2; 0,4)	0,4 (0,2; 0,6)	0,3 (0,2; 0,4)	0,2 (0,1; 0,5)	0,3 (0,1; 0,4)
ZO z uwzględnieniem gruźlicy	97 ^{††}	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)	0,3 (0,2; 0,6)	0,5 (0,4; 0,7)
ogółem	36	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 (0,07; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)	0,08 (0,02; 0,2)	0,3 (0,2; 0,4)
Gruźlica	regiony o wysokiej zapadalności wg WHO (N = 1360)	28	0,6 (0,4; 0,9)	bd.	bd.	bd.
	regiony o średniej zapadalności wg WHO (N = 2281)	7	0,1 (0,04; 0,2)	bd.	bd.	bd.
	regiony o niskiej zapadalności wg WHO (N = 2553)	1	0,01 (0,0; 0,07)	bd.	bd.	bd.
Zgon w wyniku zakażenia	23	0,1 (0,08; 0,2)	0,2 (0,1; 0,4)	0,1 (0,0; 0,1)	0,2 (0,1; 0,4)	0,05 (0,009; 0,1)

[^] całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie;

[†] grupa 5 mg – pacjenci otrzymujący średnio < 15 mg tofacetynybu dziennie; grupa 10 mg – pacjenci otrzymujący średnio ≥ 15 mg tofacetynybu dziennie;

†† stała dawka tofacytynibu w badaniu; w tej analizie nie uwzględniano pacjentów, u których doszło do zmiany dawkowania;
‡ zdarzenie wymagające hospitalizacji, pozajelitowej antybiotykoterapii lub spełniające inne kryteria ciężkiego AE;
‡‡ odnotowano 31 ciężkich ZO.

Ogółem, w długoterminowej obserwacji, w całkowitej populacji chorych na RZS leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) w programie badań klinicznych (N = 6194) ciężkie zakażenie wystąpiło u 527 pacjentów (crIR: 2,7 / 100 P-Y), półpasiec – u 703 pacjentów (3,9 / 100 P-Y), ciężki półpasiec – u 53 pacjentów (0,3 / 100 P-Y), półpasiec rozsiany lub obejmujący wiele dermatomów (*multidermatomal*) – u 53 pacjentów (0,3 / 100 P-Y), zakażenie oportunistyczne inne niż gruźlica – u 61 pacjentów (0,3 / 100 P-Y), zakażenie oportunistyczne z uwzględnieniem gruźlicy – u 97 pacjentów (0,5 / 100 P-Y), aktywna gruźlica – u 36 pacjentów (0,2 / 100 P-Y), a zgon w wyniku zakażenia – u 23 pacjentów (0,1 / 100 P-Y).

Ryzyko ciężkich zakażeń, półpaśca, zgonów związanych z zakażeniem, zakażeń oportunistycznych i gruźlicy były zbliżone dla grup 5 i 10 mg analizowanych wg średnich i stałych dawek tofacytynibu (95% CI nakładały się). W kohorcie chorych leczonych tofacytynibem w stałej dawce 5 mg (wnioskowana interwencja; N = 2342) współczynniki zapadalności na 100 P-Y wyniosły dla ciężkich zakażeń – 2,3; półpaśca – 3,5; ciężkiego półpaśca - 0,3; półpaśca rozsianego lub obejmujący wiele dermatomów (*multidermatomal*) – 0,1; zakażenia oportunistycznego innego niż gruźlica – 0,2; zakażenia oportunistycznego z uwzględnieniem gruźlicy – 0,3; gruźlicy – 0,08; a dla zgonu w wyniku zakażenia – 0,2.

W kolejnej tabeli zestawiono rodzaje zakażeń oportunistycznych, jakie wystąpiły wśród pacjentów leczonych tofacytynibem w obserwacji długoterminowej.

Tabela 139. Rodzaje zakażeń oportunistycznych raportowanych w programie badań klinicznych tofacytynibu w RZS – obserwacja długookresowa (Cohen 2017).

Zakażenia oportunistyczne u leczonych tofacytynibem	n zdarzeń
gruźlica	36
półpasiec <i>multidermatomal</i> * lub rozsiany	29
kandydoza przełyku	12†
zakażenie cytomegalowirusem	7
pneumocystozowe zapalenie płuc	5
kryptokokoza	5
mykobakterioza płuc	2
nokardioza	1
encefalopatia wywołana wirusem BK	1
zakażenia oportunistyczne łącznie	98

* tu: obejmujący nieprzyległe lub > 2 przyległe dermatomy;

† u 1 pacjenta kandydoza przełyku wystąpiła dwukrotnie.

Na 98 zdarzeń zakwalifikowanych jako zakażenia oportunistyczne większość (n = 36) stanowiła gruźlica, półpasiec rozsiany lub obejmujący nieprzyległe lub > 2 przyległe dermatomy (n = 29) i kandydoza przełyku (n = 12). Ciężkimi zakażeniami obserwowanymi wśród pacjentów leczonych tofacetynybem w badaniach klinicznych najczęściej były: zapalenie płuc, półpasiec i zapalenie tkanki łącznej. Większość obserwowanych przypadków półpaśca (92%) obejmowała pojedynczy dermatom. Większość obserwowanych przypadków gruźlicy (28/36) wystąpiła w regionach endemicznych dla tej choroby (regiony o wysokiej zapadalności na gruźlicę wg WHO).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analiz regresji, przeprowadzonych przez autorów badania w celu wyodrębnienia czynników istotnie wpływających na ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia, półpaśca i niegruźliczego zakażenia oportunistycznego u chorego na RZS leczonego tofacetynybem. Wyniki wskazujące na istotną statystycznie modyfikację ryzyka ocenianego AE (p < 0,05) zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 140. Analiza czynników ryzyka ciężkiego zakażenia, półpaśca i niegruźliczego zakażenia oportunistycznego u chorego na RZS leczonego tofacetynybem (Cohen 2017).

Czynnik	Porównanie [†]	HR (95% CI), p [^]
Potencjalne czynniki ryzyka ciężkiego zakażenia		
Wiek (wyjściowo) [lata]	zmiana o 10 jednostek	1,4 (1,3; 1,5), p < 0,0001
POChP (wyjściowo)	tak vs nie	1,5 (1,1; 2,0), p = 0,0145
Stosowanie GKS (wyjściowo)	≥ 7,5 vs 0 mg dziennie	1,7 (1,3; 2,2)
	0 do < 7,5 vs 0 mg dziennie	1,6 (1,3; 2,0) p = 0,0001
	dawka nieznaną vs 0 mg dziennie	1,5 (1,1; 2,0)
Wynik HAQ-DI (wyjściowo) [pkt]	zmiana o 0,5 jednostki	1,1 (1,0; 1,2), p = 0,0078
BMI (wyjściowo)	zmiana o 5 jednostek	1,1 (1,0; 1,2), p = 0,0320
Limfopenia < 500 komórek/ μ l (wcześniejsza, później potwierdzona) ^{††}	zmiana o 1 jednostkę	2,5 (1,1; 5,7), p = 0,0249
Cukrzyca (wyjściowo)	tak vs nie	1,6 (1,2; 2,1), p = 0,0009
Płeć	męska vs żeńska*	0,8 (0,6; 1,0), p = 0,0299
Linia leczenia	3. vs 2. linia	1,2 (0,9; 1,5), p = 0,0399
Region geograficzny	Azja vs USA/Kanada	1,8 (1,4; 2,4)
	Europa vs USA/Kanada	0,8 (0,6; 1,0) p < 0,0001
	Ameryka łac. vs USA/Kanada	1,2 (0,9; 1,6)
Zmiana dawki tofacetynybu w czasie [mg BID]	zmiana o 5 jednostek	1,4 (1,2; 1,7), p = 0,0003
Potencjalne czynniki ryzyka półpaśca		
Wiek (wyjściowo) [lata]	zmiana o 10 jednostek	1,4 (1,3; 1,5), p < 0,0001
Stosowanie GKS (wyjściowo)	≥ 7,5 vs 0 mg dziennie	1,4 (1,1; 1,8)
	0 do < 7,5 vs 0 mg dziennie	1,5 (1,3; 1,9) p < 0,0001

Czynnik	Porównanie [†]	HR (95% CI), p [^]
	dawka nieznana vs 0 mg dziennie	1,6 (1,3; 2,1)
Wynik HAQ-DI (wyjściowo)	zmiana o 0,5 jednostki	1,1 (1,0; 1,1), p = 0,0539
Stosowanie metotreksatu (wyjściowo)	tak vs nie	1,1 (0,9; 1,3), p = 0,3334
Limfopenia <500 komórek/ μ l (wcześniejsza, później potwierdzona) ^{††}	zmiana o 1 jednostkę	0,9 (0,3; 2,9), p = 0,8943
Region geograficzny	Azja vs USA/Kanada	1,8 (1,4; 2,2)
	Europa vs USA/Kanada	0,7 (0,5; 0,9) p < 0,0001
	Ameryka Łąc. vs USA/Kanada	1,1 (0,8; 1,4)
Palenie (wywiad)	były palący vs nigdy nie palący	1,2 (1,0; 1,5)
	palący vs nigdy nie palący	0,7 (0,6; 0,9) p = 0,0014
Zmiana dawki tofacytynibu w czasie [mg BID]	zmiana o 5 jednostek	1,4 (1,2; 1,6), p < 0,0001
Potencjalne czynniki ryzyka zakażenia oportunistycznego z wyłączeniem gruźlicy		
Wiek (wyjściowo) [lata]	zmiana o 10 jednostek	2,0 (1,5; 2,5), p < 0,0001
Całkowita liczba limfocytów [$10^3/mm^3$]	zmiana o 0,5 jednostki	0,9 (0,7; 1,1), p = 0,2530
POChP (wyjściowo)	tak vs nie	1,9 (0,8; 4,5), p = 0,1503
Wynik HAQ-DI (wyjściowo)	zmiana o 0,5 jednostki	1,1 (0,9; 1,3), p = 0,1997
Limfopenia < 500 komórek/ μ l (wcześniejsza, później potwierdzona) ^{††}	zmiana o 1 jednostkę	2,3 (0,3; 17,0), p = 0,4210
Region geograficzny	Azja vs USA/Kanada	6,8 (2,8; 16,4)
	Europa vs USA/Kanada	0,7 (0,2; 2,2) p < 0,0001
	Ameryka Łąc. vs USA/Kanada	5,0 (1,9; 13,3)
Zmiana dawki tofacytynibu w czasie [mg BID]	zmiana o 5 jednostek	1,9 (1,2; 3,2), p = 0,0110

- * w publikacji źródłowej „żeńską vs męską”, ale w opisie jako czynnik istotnie zwiększający ryzyko autorzy badania podają płeć żeńską;
[^] analiza regresji Coxa;
[†] jeżeli w kolumnie podano liczbę jednostek, podana liczba oznacza taką wartość zmiany zmiennej ciągłej, przy której obserwowana jest zmiana hazardu ocenianego zdarzenia;
^{††} analiza na podstawie okresu poprzedzającego limfopenię < 500 komórek/ μ l vs okres po rozpoznaniu limfopenii < 500 komórek/ μ l.

Przeprowadzona przez autorów badania analiza regresji wykazała, że zwiększenie ryzyka ciężkich zakażeń u pacjenta leczonego tofacytynibem było istotnie statystycznie ($p < 0,05$) związane z następującymi czynnikami (wartości HR w zakresie od 1,1 do 2,5; w kolejności od największego HR): limfopenia, leczenie w Azji (vs w USA/Kanadzie), stosowanie GKS, współistniejąca cukrzyca, współistniejąca POChP, wyższy wiek, zmiana dawki tofacytynibu w czasie terapii (zwiększenie dawki TOFA o 5 mg zwiększa ryzyko ocenianego zdarzenia), późniejsza (3. vs 2.) linia leczenia, wyższa wyjściowa niesprawność w HAQ-DI oraz wyższy wskaźnik BMI. Mniejsze ryzyko było natomiast związane z płcią żeńską (HR = 0,8). Pogłębiona analiza związku ryzyka ciężkich zakażeń z limfopenią pokazała ponadto trend wzrostu ryzyka wraz ze spadkiem liczby limfocytów.

Zwiększenie ryzyka pólpaśca u pacjenta leczonego tofacytynibem było istotnie statystycznie ($p < 0,05$) związane z następującymi czynnikami (wartości HR w zakresie od 1,2 do 1,8; w kolejności

od największego HR): leczenie w Azji (vs USA/Kanada), stosowanie GKS, wyższy wiek, zmiana dawki tofacytynibu w czasie terapii (o 5 mg) oraz palenie tytoniu (obecnie lub w przeszłości). Z kolei leczenie w Europie było związane z mniejszym ryzykiem zakażenia niż leczenie w USA lub Kanadzie.

Zwiększenie zakażenia oportunistycznego innego niż gruźlica u pacjenta leczonego tofacytynibem było istotnie statystycznie ($p < 0,05$) związane z następującymi czynnikami (wartości HR w zakresie od 6,8 do 1,9; w kolejności od największego HR): leczenie w Azji (vs USA/Kanada) lub Ameryce Łacińskiej (vs USA/Kanada), wyższy wiek oraz zmiana dawki tofacytynibu w czasie terapii (o 5 mg).

W kolejnej tabeli (Tabela 141) przedstawiono wyniki analizy zmian współczynnika zapadalności na ciężkie zakażenia, półpaśca oraz zakażenia oportunistyczne inne niż gruźlica w populacji chorych leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) w kolejnych przedziałach czasowych (co 6 mies.). W publikacji źródłowej dostępne są także wykresy obrazujące zmiany ryzyka w czasie (Cohen 2017, Figure 1). Analiza wykazała, że współczynniki zapadalności nie wzrastały z wydłużeniem czasu leczenia.

W dyskusji wyników autorzy badania zaznaczają, że wystąpienie ciężkiego zakażenia jest znanym ryzykiem związanym z terapiami immunomodulującymi prowadzonymi u chorych na RZS – w tym związane jest także z leczeniem tofacytynibem, jak i lekami biologicznymi (bDMARDs). Współczynniki zapadalności obserwowane u chorych leczonych tofacytynibem są porównywalne do wartości oszacowanych dla bDMARDs (zakres: od 3,0 do 5,5 na 100 pacjento-lat). Ponadto z dostępnych danych wynika, że ryzyko półpaśca jest wyższe w populacji chorych na RZS niż w populacji ogólnej, natomiast wyniki badań dotyczące ryzyka wystąpienia tego zakażenia u chorych leczonych bDMARDs są niespójne. W odniesieniu do tofacytynibu porównania pośrednie mogą sugerować, że półpasiec częściej dotyka chorych leczonych tofacytynibem (w porównaniu z innymi lekami), niemniej częstość półpaśca obejmującego wiele dermatomów (*multidermatomal*) lub rozsianego oraz ciężkiego półpaśca jest niska i porównywalna z częstościami występowania półpaśca *multidermatomal* i ocznego, raportowanymi dla bDMARDs lub klasycznych DMARDs.

Tabela 141. Zmiany ryzyka AEs w czasie wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) – ciężkie zakażenia, półpasiec, zakażenia oportunistyczne z wyłączeniem gruźlicy (Cohen 2017).

Czas leczenia [mies]:	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42	42-48	48-54	>54
Ciężkie zakażenia, crIR / 100 pacjento-lat (95% CI)										
N	6194	5293	4823	4420	4106	3645	3372	2996	2605	1979
n	71	86	67	61	51	49	36	38	22	46
P-Y	2806,9	2488,3	2259,8	2103,0	1886,2	1721,9	1567,8	1380,4	1113,6	1900,9
crIR (95% CI) / 100 pacjento-lat	2,5 (2,0; 3,2)	3,5 (2,8; 4,3)	3,0 (2,3; 3,8)	2,9 (2,2; 3,7)	2,7 (2,0; 3,6)	2,8 (2,1; 3,8)	2,3 (1,6; 3,2)	2,8 (1,9; 3,8)	2,0 (1,2; 3,0)	2,4 (1,8; 3,2)
Półpasiec, crIR / 100 pacjento-lat (95% CI)										
N	6194	5222	4677	4217	3858	3361	3043	2656	2303	1727
n	112	106	87	79	71	77	60	34	27	50
P-Y	2790,3	2433,2	2174,6	1989,4	1754,8	1571,8	1401,6	1220,2	979,1	1646,2
crIR (95% CI) / 100 pacjento-lat	4,0 (3,3; 4,8)	4,4 (3,6; 5,3)	4,0 (3,2; 4,9)	4,0 (3,1; 4,9)	4,0 (3,2; 5,1)	4,9 (3,9; 6,1)	4,3 (3,3; 5,5)	2,8 (1,9; 3,9)	2,8 (1,8; 4,0)	3,0 (2,3; 4,0)
Zakażenia oportunistyczne z wyłączeniem gruźlicy, crIR / 100 pacjento-lat (95% CI)										
N	6194	5305	4846	4446	4137	3675	3409	3024	2637	1998
n	10	9	6	6	5	2	7	5	5	6
P-Y	2810,1	2,494,9	2,272,6	2117,1	1901,9	1738,5	1583,0	1395,4	1125,7	1932,3
crIR (95% CI) / 100 pacjento-lat	0,4 (0,2; 0,7)	0,4 (0,2; 0,7)	0,3 (0,1; 0,6)	0,3 (0,1; 0,6)	0,3 (0,1; 0,6)	0,1 (0,0; 0,4)	0,4 (0,2; 0,9)	0,4 (0,1; 0,8)	0,4 (0,1; 1,0)	0,3 (0,1; 0,7)

1.9.1.4.4. Zdarzenia sercowo-naczyniowe i czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Ocenę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz podwyższenia poziomu czynników zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na RZS leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych przeprowadzono w ramach pracy *Charles-Schoeman 2016*. Ponadto w badaniu *Cohen 2017* przeprowadzono analizę zmian częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie, w obserwacji długoterminowej (do 8,5 roku).

1.9.1.4.4.1. Badanie Charles-Schoeman 2016

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu *Charles-Schoeman 2016* oszacowano surowe współczynniki zapadalności dla zdarzeń sercowo-naczyniowych, z podziałem na leczonych tofacytynibem 5 lub 10 mg i bez względu na dawkę, w badaniach III fazy lub LTE oraz u leczonych placebo, adalimumabem i metotreksatem. Wyniki przedstawiono w tabeli (Tabela 142).

Z przedstawionej analizy wynika, że ryzyko poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE) było zbliżone w grupach chorych leczonych tofacytynibem (crIR dla dawki 5 mg: 0,63 / 100 P-Y w badaniach III fazy i 0,34 w LTE), adalimumabem (1,68) i placebo (0,99), natomiast wśród leczonych metotreksatem nie odnotowano żadnego tego typu zdarzenia. Ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego wśród leczonych tofacytynibem było niskie (crIR dla dawki 5 mg: 0,29 w badaniach III fazy i 0,09 w LTE) i zbliżone do ryzyka w grupie adalimumabu (0,56), natomiast w grupach placebo i metotreksatu nie obserwowano zgonów sercowo-naczyniowych w analizowanym okresie obserwacji. Ryzyko zawału serca było zbliżone porównywalne w grupach leczonych tofacytynibem (crIR dla dawki 5 mg: 0,12 w badaniach III fazy i 0,11 w LTE) i adalimumabem (1,12), a w grupach placebo i metotreksatu zawały nie zostały odnotowane. Częstość zdarzeń mózgowo-naczyniowych nie zakończonych zgonem w grupach tofacytynibu była niska (crIR dla dawki 5 mg: 0,29 w badaniach III fazy i 0,14 w LTE) i porównywalna do oszacowanej dla grupy placebo (0,99). W grupach leczonych adalimumabem i metotreksatem nie odnotowano żadnych przypadków. Ryzyko zastoinowej niewydolności serca wśród leczonych tofacytynibem było niskie (crIR dla dawki 5 mg: 0,06 w badaniach III fazy i 0,11 w LTE), natomiast wśród leczonych adalimumabem, metotreksatem i placebo nie odnotowano żadnego przypadku CHF.

Ponadto zauważono, że wskaźniki zapadalności na zdarzenia sercowo-naczyniowe były na ogół niższe w badaniach LTE w porównaniu do badań III fazy. W publikacji źródłowej można ponadto porównać zakresy 95% CI dla poszczególnych interwencji na wykresach (*Charles-Schoeman 2016, Fig. 1*).

Tabela 142. Zapadalność na zdarzenia sercowo-naczyniowe wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Charles-Schoeman 2016).

Interwencja:	Populacja badań III fazy						Populacja badań LTE		
	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†	PBO	ADA	MTX	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†
Ekspozycja na tofacytynib									
N	1589	1611	3800	681	204	186	1452	3375	4827
P-Y	1744	1800	3942	203	179	268	3538	5161	8699
Wyniki oceny zapadalności, crIR / 100 P-Y (95% CI)									
MACE, n zdarzeń	11	10	23	2	3	0	12	20	32
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,63 (0,35; 1,14)	0,56 (0,30; 1,03)	0,58 (0,39; 0,88)	0,99 (0,25; 3,95)	1,68 (0,54; 5,20)	nd.	0,34 (0,19; 0,60)	0,39 (0,25; 0,60)	0,37 (0,26; 0,52)
Zgon sercowo-naczyniowy, n zdarzeń	5	2	7	0	1	0	3	0	3
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,29 (0,12; 0,69)	0,11 (0,03; 0,44)	0,18 (0,09; 0,37)	nd.	0,56 (0,08; 3,97)	nd.	0,09 (0,03; 0,26)	nd.	0,03 (0,01; 0,11)
Zawał serca, n zdarzeń	2	3	5	0	2	0	4	6	10
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,12 (0,03; 0,46)	0,17 (0,05; 0,52)	0,13 (0,05; 0,31)	nd.	1,12 (0,28; 4,47)	nd.	0,11 (0,04; 0,30)	0,12 (0,05; 0,26)	0,12 (0,06; 0,21)
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe, n zdarzeń	5	5	12	2	0	0	5	14	19
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,29 (0,12; 0,69)	0,28 (0,17; 0,67)	0,31 (0,17; 0,54)	0,99 (0,25; 3,95)	nd.	nd.	0,14 (0,06; 0,34)	0,27 (0,16; 0,46)	0,22 (0,14; 0,34)
Zastoinowa niewydolność serca, n zdarzeń	1	6	9	0	0	0	4	4	8
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,06 (0,01; 0,41)	0,33 (0,15; 0,74)	0,23 (0,12; 0,44)	nd.	nd.	nd.	0,11 (0,04; 0,30)	0,08 (0,03; 0,21)	0,09 (0,05; 0,18)

† wszystkie dawki, tj. 5 lub 10 mg, z uwzględnieniem tych chorych z grup placebo, którzy zmienili leczenie na tofacytynib.

Ciśnienie tętnicze krwi i nadciśnienie tętnicze

W populacji chorych leczonych w badaniach III fazy odnotowano niewielkie zmiany ciśnienia skurczowego (SBP) krwi względem wartości wyjściowych; średnie SBP wynosiło od 125,6 mmHg wyjściowo do 125,2 w 3. mies. obserwacji dla obu dawek tofacytynibu (5 i 10 mg) oraz od 125,5 do 125,6 mmHg dla placebo. Średnie wartości rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP) zmieniły się od 78,0 do 78,2 mmHg w pierwszych 3 mies. obserwacji dla wszystkich dawek tofacytynibu oraz od 78,1 do 77,3 mmHg dla placebo. Zarówno SBP, jak i DBP pozostawały stabilne w 24-miesięcznej obserwacji we wszystkich ocenianych grupach pacjentów.

W populacji leczonej w fazach LTE pomiary SBP wykazywały stabilność w czasie i wynosiły od 125,2 – wyjściowo do 124,2 mmHg w 60. mies. obserwacji dla wszystkich dawek tofacytynibu (5 lub 10 mg). Średnie DBP zmieniły się z 77,8 mmHg wyjściowo na 77,6 mmHg w 60. mies. obserwacji w łącznej grupie leczonych tofacytynibem (5 lub 10 mg). Zarówno SBP, jak i DBP wykazywały stabilność w czasie.

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące częstości rozpoznania nadciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych tofacytynibem lub komparatorami, wyjściowo oraz podczas kolejnych wizyt w okresie obserwacji.

Tabela 143. Liczba i odsetek pacjentów leczonych tofacytynibem lub komparatorami z rozpoznaniem nadciśnienia wyjściowo i w kolejnych okresach obserwacji (Charles-Schoeman 2016).

Okres obserwacji	Badania III fazy (0–24 mies.), n/N (%)						Badania LTE, n/N (%)		
	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†	PBO	ADA	MTX	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†
Stan wyjściowy	369/1589 (23,2)	358/1611 (22,2)	727/3200 (22,7)	145/680 (21,3)	49/204 (24,0)	33/186 (17,7)	365/1434 (25,5)	735/3323 (22,1)	1100/4757 (23,1)
Mies. 3	357/1498 (23,8)	350/1525 (23,0)	707/3023 (23,4)	137/623 (22,0)	49/193 (25,4)	26/172 (15,1)	315/1382 (22,8)	690/3118 (22,1)	1005/4500 (22,3)
Mies. 6	353/1627 (21,7)	393/1636 (24,0)	746/3263 (22,9)	37/178 (20,8)	45/186 (24,2)	21/158 (13,3)	310/1324 (23,4)	635/2761 (23,0)	945/4085 (23,1)
Mies. 12	282/1164 (24,2)	264/1169 (22,6)	546/2333 (23,4)	-	44/160 (27,5)	16/135 (11,9)	280/1219 (23,0)	552/2307 (23,9)	832/3526 (23,6)
Mies. 24	96/529 (18,1)	99/550 (18,0)	195/1079 (18,1)	-	-	18/105 (17,1)	237/971 (24,4)	338/1442 (23,4)	575/2413 (23,8)
Mies. 30	-	-	-	-	-	-	206/787 (26,2)	155/739 (21,0)	361/1526 (23,7)
Mies. 36	-	-	-	-	-	-	157/676 (23,2)	61/241 (25,3)	218/907 (23,8)

Okres obserwacji	Badania III fazy (0–24 mies.), n/N (%)						Badania LTE, n/N (%)		
	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†	PBO	ADA	MTX	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†
Mies. 42	-	-	-	-	-	-	149/604 (24,7)	30/115 (26,1)	179/719 (24,9)
Mies. 48	-	-	-	-	-	-	104/494 (21,1)	11/50 (22,0)	115/544 (21,1)
Mies. 54	-	-	-	-	-	-	97/353 (27,5)	7/27 (25,9)	104/380 (27,4)
Mies. 60	-	-	-	-	-	-	24/96 (25,0)	2/8 (25,0)	26/104 (25,0)

† wszystkie dawki, tj. 5 lub 10 mg, z uwzględnieniem tych chorych z grup placebo, którzy zmienili leczenie na tofacetynyb.

W grupach chorych włączonych do badań klinicznych III fazy i faz LTE wyjściowo rozpoznanie nadciśnienia tętniczego wg kryteriów JNC7 miało 17-25% pacjentów i proporcje te nie uległy znaczącej zmianie w trakcie udziału w badaniach.

Zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczb i odsetków chorych, u których obserwowano zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem tętniczym (w tym nadciśnienie tętnicze *de novo*) w trakcie udziału w badaniach klinicznych III fazy lub w fazach LTE.

Tabela 144. Częstość nadciśnienia tętniczego i AEs związanych z nadciśnieniem tętniczym u chorych leczonych tofacetynybem lub komparatorami (Charles-Schoeman 2016).

Interwencja:	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†	PBO	ADA	MTX
Populacja badań III fazy						
Do 3 mies., n (%)						
N	1589	1611	3200	681	204	186
Wzrost DBP	0	1 (0,1)	1 (0,03)	0	0	0
Wzrost BP	7 (0,4)	6 (0,4)	13 (0,4)	3 (0,4)	0	0
Wzrost SBP	0	1 (0,1)	1 (0,03)	0	0	0
Nadciśnienie tętnicze	27 (1,7)	43 (2,7)	70 (2,2)	7 (1,0)	0	2 (1,1)
Przełom nadciśnieniowy	1 (0,1)	3 (0,2)	4 (0,1)	0	0	0
<u>Łącznie</u>	35 (2,2)	54 (3,4)	89 (2,8)	10 (1,5)	0	2 (1,1)
3-6 mies., n (%)						
N	1824	1836	3660	221	204	186

Interwencja:	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†	PBO	ADA	MTX
Retinopatia nadciśnieniowa	1 (0,1)	0	1 (0,03)	0	0	0
Wzrost DBP	0	0	0	1 (0,5)	0	0
Wzrost BP	2 (0,1)	3 (0,2)	5 (0,1)	0	0	0
Wzrost SBP	0	1 (0,1)	1 (0,03)	0	0	0
Nadciśnienie tętnicze	22 (1,2)	22 (1,2)	44 (1,2)	1 (0,5)	0	0
Przełom nadciśnieniowy	1 (0,1)	0	1 (0,03)	0	0	0
Łącznie	26 (1,4)	26 (1,4)	52 (1,4)	2 (0,9)	0	0
> 6 mies., n (%)						
N	1429	1443	2872	-	204	186
Kardiomiopatia nadciśnieniowa	0	1 (0,1)	1 (0,03)	-	0	0
Wzrost BP	6 (0,4)	4 (0,3)	10 (0,3)	-	0	1 (0,5)
Wzrost SBP	1 (0,1)	0	1 (0,03)	-	0	0
Pierwotne nadciśnienie tętnicze	0	0	0	-	1 (0,5)	0
Nadciśnienie tętnicze	38 (2,7)	29 (2,0)	67 (2,3)	-	2 (1,0)	1 (0,5)
Przełom nadciśnieniowy	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)	-	0	0
Łącznie	45 (3,1)	34 (2,1)	79 (2,8)	-	3 (1,5)	2 (1,1)
Populacja badań LTE						
N	1452	3375	4827	-	-	-
Retinopatia nadciśnieniowa	0	1 (0,03)	1 (0,02)	-	-	-
Nieprawidłowe BP	0	1 (0,03)	1 (0,02)	-	-	-
Wzrost DBP	0	3 (0,1)	3 (0,1)	-	-	-
Wzrost BP	22 (1,5)	34 (1,0)	56 (1,2)	-	-	-
Zespół metaboliczny	0	2 (0,1)	2 (0,04)	-	-	-
Encefalopatia nadciśnieniowa	1 (0,1)	0	1 (0,02)	-	-	-
Progresja nadciśnienia	1 (0,1)	1 (0,03)	2 (0,04)	-	-	-
Brak prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego krwi	0	1 (0,03)	1 (0,02)	-	-	-
Pierwotne nadciśnienie tętnicze	0	1 (0,03)	1 (0,02)	-	-	-
Nadciśnienie tętnicze	140 (9,6)	168 (5,0)	308 (6,4)	-	-	-
Przełom nadciśnieniowy	5 (0,3)	10 (0,3)	15 (0,3)	-	-	-

Interwencja:	TOFA 5	TOFA 10	TOFA†	PBO	ADA	MTX
Izolowane nadciśnienie skurczowe	0	2 (0,1)	2 (0,04)	-	-	-
<u>Łącznie</u>	169 (11,6)	224 (6,6)	393 (8,1)	-	-	-

† wszystkie dawki, tj. 5 lub 10 mg, z uwzględnieniem tych chorych z grup placebo, którzy zmienili leczenie na tofacetynyb.

Zdarzenia związane z nadciśnieniem, raportowane w badaniach III fazy były nieliczne. Niemniej odsetek pacjentów, u których wystąpiły tego typu AEs był nieco wyższy wśród chorych leczonych tofacetynybem niż w grupach placebo (5 mg vs PBO – odpowiednio 2,2% vs 1,5% do 3 mies. i 1,4% vs 0,9% w okresie 3-6 mies.), adalimumabu (5 mg vs ADA – odpowiednio 2,2% vs 0 do 3 mies., 1,4% vs 0 w okresie 3-6 mies. i 3,1% vs 1,5% po 6 mies.) i metotreksatu (5 mg vs MTX – odpowiednio 2,2% vs 1,1% do 3 mies., 1,4% vs 0 w okresie 3-6 mies. i 3,1% vs 1,1% po 6 mies.). Wśród chorych leczonych tofacetynybem w fazach LTE odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z nadciśnieniem tętniczym wyniósł 11,6%, 6,6% i 8,1%, odpowiednio dla chorych leczonych w dawce 5 mg, 10 mg i dla tofacetynybu ogółem.

Nasilenie większości AEs związanych z nadciśnieniem zostało sklasyfikowane przez badaczy jako łagodne lub umiarkowane. Ciężkie (*serious*) AEs związane z nadciśnieniem tętniczym wystąpiły u 1 pacjenta w badaniach III fazy (nadciśnienie) i u 15 pacjentów w fazach LTE (nadciśnienie – 8, progresja nadciśnienia – 1, przełom nadciśnieniowy – 6). Przerwanie leczenia z powodu AEs związanego z nadciśnieniem tętniczym miało miejsce u 5 pacjentów w badaniach III fazy (nadciśnienie – 2, wzrost ciśnienia tętniczego – 2, przełom nadciśnieniowy – 1) i w badaniach LTE (przełom nadciśnieniowy – 4, nadciśnienie – 1).

Stężenie lipidów

Ocenie poddano zmiany stężeń cholesterolu LDL (LDL-C), HDL (HDL-C) i całkowitego (TC) oraz trójglicerydów (TG), apolipoproteiny A-1 (Apo A-1) i apolipoproteiny B100 (Apo B-100) względem wartości wyjściowych. W publikacji źródłowej zmiany stężenia lipidów (LDL-C, HDL-C, TC) oraz stosunku LDL-C do HDL-C względem wartości wyjściowych w kolejnych punktach czasowych przedstawiono wyłącznie na wykresach, a pozostałe omówiono ogólnie w tekście (brak dokładanych danych liczbowych).

W populacji badań III fazy:

- średnie procentowe zmiany względem wartości wyjściowych dla LDL-C, HDL-C, TC i TG były w grupach tofacetynybu większe w porównaniu do: grupy placebo w mies. 1-6; grupy adalimumabu w mies. 1-12 (z wyjątkiem TG w mies. 1); grupy metotreksatu w mies. 1-18 (z wyjątkiem LDL-C w mies. 1 i HDL-C w mies. 15);

- w grupach chorych leczonych TOFA 5 i 10 mg średnie zmiany procentowe Apo A-1 były liczbowo zbliżone do średnich zmian stężenia HDL-C, a zmiany Apo B-100 – do zmian LDL-C, ale o 7-9% mniejsze;
- średnie współczynniki LDL-C/HDL-C były porównywalne pomiędzy wszystkimi grupami wyróżnionymi względem otrzymywanej interwencji; niewielkie zmiany względem wartości wyjściowych wystąpiły w grupach TOFA 5 i 10 mg i MTX w okresie 24. mies., placebo – w okresie 6 mies. i ADA – 12 mies.

Natomiast w populacji leczonej w fazach LTE:

- stężenia LDL-C, HDL-C, TC i TG u chorych leczonych TOFA 5 lub 10 mg nie wzrastały względem poziomu osiągniętego w badaniach III fazy;
- średnie procentowe zmiany Apo A-1 i Apo B-100 względem wartości wyjściowych wykazywały dużą zmienność w grupach TOFA 5 mg i TOFA 10 mg, przy czym liczby pacjentów, dla których dostępne były wyniki pomiarów w mies. 1, 2, 45, 48, 51, 54, 57 i 60 były niskie;
- współczynnik LDL-C/HDL-C w grupach TOFA 5 mg i TOFA 10 mg pozostawał zasadniczo niezmienny w czasie.

1.9.1.4.4.2. *Badanie Cohen 2017*

W kolejnej tabeli (Tabela 145) przedstawiono wyniki analizy zmian współczynnika zapadalności na poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) w populacji chorych leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) w kolejnych przedziałach czasowych (co 6 mies.). W publikacji źródłowej dostępne są także wykresy obrazujące zmiany ryzyka w czasie (*Cohen 2017, Figure 1*). Analiza nie wykazuje trendu wzrostowego.

Tabela 145. Zmiany ryzyka AEs w czasie wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) – MACE (Cohen 2017).

Czas leczenia [mies]:	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42	42-48	48-54	>54
MACE, crIR / 100 P-Y (95% CI)										
N	5756	5186	4756	4352	4051	3597	3329	2949	2569	1924
n	11	6	9	8	10	4	5	4	4	10
P-Y	2694,3	2446,1	2228,5	2073,4	1855,0	1696,8	1533,8	1358,3	1089,0	1425,0
crIR (95% CI) / 100 P-Y	0,4 (0,2; 0,7)	0,2 (0,1; 0,5)	0,4 (0,2; 0,8)	0,4 (0,2; 0,8)	0,5 (0,3; 1,0)	0,2 (0,1; 0,6)	0,3 (0,1; 0,8)	0,3 (0,1; 0,8)	0,4 (0,1; 0,9)	0,7 (0,3; 1,3)

1.9.1.4.5. Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Informacje dotyczące zmian liczby neutrofilii i limfocytów oraz występowania neutropenii i limfopenii w populacji chorych na RZS leczonych w programie badań klinicznych dla tofacytynibu przedstawiono w badaniu *Cohen 2014*.

W łącznej populacji pacjentów leczonych w badaniach III fazy, zmiany liczby neutrofilii zależne od dawki miały tę samą wielkość w grupach tofacytynibu i adalimumabu. Według autorów badania częstość neutropenii zdefiniowanej wg kryteriów OMERACT w czasie leczenia tofacytynibem była niska (bez względu na nasilenie; nie podano danych liczbowych). W 12-miesięcznym okresie obserwacji neutropenia o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wystąpiła u <1% pacjentów leczonych tofacytynibem 5 mg; 1,9% pacjentów leczonych tofacytynibem 10 mg oraz u <1% pacjentów leczonych adalimumabem. Nie odnotowano żadnego przypadku neutropenii zagrażającej życiu. Ponadto nie zaobserwowano zależności pomiędzy obecnością neutropenii a występowaniem zakażeń wymagających leczenia lub ciężkich w populacji badań III fazy lub faz LTE. W populacji badań LTE do rozwoju ciężkiego zakażenia doszło u 2,1% pacjentów z potwierdzoną neutropenią i u 4,6% (95% CI: 3,98; 5,32) chorych bez neutropenii.

Wyjściowa średnia liczba limfocytów w łącznej populacji badań III fazy pozostawała poniżej $2 \times 10^3/\text{mm}^3$, czyli spełniała kryterium rozpoznania limfopenii wg OMERACT. Kryteria limfopenii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ($0,5-1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$) spełniało 25% chorych włączanych do badań III fazy. Wśród pacjentów leczonych w badaniach III fazy tofacytynibem średnia liczba limfocytów w 12. mies. obserwacji była niższa o ok. 10% od poziomu wyjściowego. Limfopenia w badaniach nie wykazywała jednoznacznej zależności od dawki, a częstość tego stanu w badaniach III fazy była porównywalna u chorych leczonych tofacytynibem i w grupach placebo (okres obserwacji: 3 i 6 mies.). Do rozwoju limfopenii umiarkowanej lub ciężkiej dochodziło częściej u pacjentów leczonych w skojarzeniu z csDMARD niż u chorych leczonych tofacytynibem w monoterapii.

W tabeli poniżej przedstawiono dane pozwalające na ocenę zależności pomiędzy limfopenią a ryzykiem zakażenia u chorych leczonych tofacytynibem w badaniach LTE.

Tabela 146. Liczby limfocytów i ciężkie zakażenia u pacjentów leczonych tofacytynibem w fazach LTE.

Potwierdzona całkowita liczba limfocytów $\times 1000/\text{m}^3$	n	TOFA 5		TOFA 10	
		ciężkie zakażenie, n (%) [95% CI]	n	ciężkie zakażenie, n (%) [95% CI]	n
$\geq 2,0$	179	14 (7,8) [4,34; 12,77]	729	28 (3,8) [2,57; 5,5]	
$\geq 1,5$ do $< 2,0$	280	16 (5,7) [3,30; 9,11]	686	26 (3,8) [2,49; 5,5]	

Potwierdzona całkowita liczba limfocytów $\times 1000/m^3$	n	TOFA 5		TOFA 10	
		ciężkie zakażenie, n (%) [95% CI]	n	ciężkie zakażenie, n (%) [95% CI]	n
$\geq 0,5$ do $< 1,5$	950	52 (5,5) [4,11; 7,12]	1247	43 (3,4) [2,51; 4,62]	
$< 0,5$	9	2 (22,2) [2,81; 60,01]	8	3 (37,5) [8,52; 75,51]	
ŁĄCZNIE	1418	84 (5,9) [4,75; 7,28]	267	100 (3,7) [3,06; 4,54]	

Do spadku liczby limfocytów do wartości poniżej $0,5 \times 1000 / m^3$ w badanej populacji dochodziło rzadko, ale stan taki był związany z wyższą częstością ciężkich zakażeń. W populacji badań LTE, u chorych leczonych tofacytynibem w dawce 5 i 10 mg ciężkie zakażenie wystąpiło u, odpowiednio, 2 na 9 (22%) i 3 na 8 (37,5%) chorych z limfopenią $< 0,5 \times 1000 / m^3$. Wśród ciężkich zakażeń u chorych z limfopenią $< 0,5 \times 1000 / m^3$ odnotowano zapalenia płuc, gruźlicę, zapalenie tkanki łącznej, odleżyny i odmiedniczkowe zapalenie nerek.

Wzrostu ryzyka ciężkich zakażeń nie obserwowano u pacjentów, u których liczba limfocytów utrzymywała się na poziomie $\geq 1,5 \times 1000 / m^3$.

1.9.1.4.6. Nowotwory złośliwe

Ocena ryzyka nowotworów złośliwych u chorych na RZS leczonych tofacytynibem, w szczególności najczęściej występujących, była przedmiotem badania *Curtis 2016a*, a praca *Curtis 2017* zawierała szczegółową analizę ryzyka wystąpienia nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry (NMSC). W pracy *Cohen 2017* ponowiono ocenę ryzyka nowotworów złośliwych w dłuższym okresie obserwacji, z uwzględnieniem analizy trendów czasowych.

1.9.1.4.6.1. Badanie Curtis 2016a

W badaniu *Curtis 2016a* ryzyko nowotworów złośliwych analizowano poprzez oszacowania surowych i standaryzowanych (względem zapadalności na nowotwory w USA wg bazy SEER) współczynników zapadalności, z podziałem na fazy badań klinicznych i dawki tofacytynibu oraz z uwzględnieniem komparatorów (adalimumab i placebo).

W tabeli poniżej przedstawiono surowe i standaryzowane współczynniki zapadalności na nowotwory złośliwe ogółem (z wyłączeniem NMSC) oraz nowotwory stwierdzone najczęściej – chłoniaka, raka płuca i raka piersi – w całkowitej populacji chorych na RZS leczonych tofacytynibem w programie badań klinicznych (bez względu na dawkę).

Tabela 147. Zapadalność na nowotwory złośliwe wśród leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych (Curtis 2016a).

Punkt końcowy	TOFA†, N = 5671	
	crIR (95% CI) / 100 P-Y	SIR (95% CI)††
Nowotwór złośliwy (z wyłączeniem NMSC)	0,85 (0,70; 1,02)	1,17 (0,96; 1,41)
Rak płuca	0,19 (0,13; 0,28)	2,19 (1,39; 3,29)
Rak piersi	0,18 (0,12; 0,28)	0,78 (0,47; 1,22)
NMSC	0,53 (0,41; 0,67)	bd.
Chłoniak [^]	0,08 (0,04; 0,14)	2,64 (1,27; 4,86)

† wszystkie dawki tofacytynibu, stosowane w badaniach II i III fazy oraz LTE;

†† współczynnik zapadalności standaryzowany wg zapadalności na nowotwory wg bazy SEER prowadzonej przez NCI (USA);

[^] w ocenie ryzyka chłoniaka dodatkowo uwzględniono 2 przypadki raportowane w dodatkowym badaniu III fazy, które w okresie opracowywania cytowanej analizy nie było jeszcze ukończone.

W kolejnych tabelach zestawiono wyniki analiz zapadalności na nowotwory złośliwe ogółem oraz najczęściej występujące umiejscowienia, z podziałem na fazy badań i interwencje (Tabela 148) oraz zmiany ryzyka nowotworu wśród leczonych tofacytynibem w czasie (Tabela 149; Tabela 150 – chłoniak). W publikacji źródłowej dostępne są ponadto wykresy ułatwiające porównanie zakresów 95% CI wokół oszacowań ryzyka dla poszczególnych interwencji (Curtis 2016a, Figure 1) i przedziałów czasowych (Curtis 2016a, Figure 2).

Tabela 148. Zapadalność na nowotwory złośliwe wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Curtis 2016a).

Interwencja:	TOFA [^] faza II/III/LTE	Populacja badań III fazy				Populacja badań LTE		
		TOFA 5	TOFA 10	PBO	ADA	TOFA ^{^^}	TOFA 5	TOFA 10
Ekspozycja na tofacytynib								
N / N kobiet [†]	5671 / 4712	1587 / 1310	1609 / 1355	681 / 553	204 / 162	4827 / 3972*	1452 / 1208*	3375 / 2764*
P-Y	12664,0	1464,2	1501,0	202,7	178,9	9195,9	4005,3	5190,6
Wyniki oceny zapadalności, crIR / 100 P-Y (95% CI)								
Nowotwór złośliwy (z wyłączeniem NMSC), n zdarzeń	107	8	13	0	1	83	41	42
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,85 (0,70; 1,02)	0,55 (0,27; 1,09)	0,87 (0,50; 1,49)	0,00 (0,00; 1,82)	0,56 (0,08; 3,97)	0,90 (0,73; 1,12)	1,02 (0,75; 1,39)	0,81 (0,60; 1,10)
Rak płuca, n zdarzeń	24	3	1	0	1	19	5	14
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,19 (0,13; 0,28)	0,21 (0,07; 0,64)	0,07 (0,01; 0,47)	0,00 (0,00; 1,82)	0,56 (0,08; 3,97)	0,21 (0,13; 0,32)	0,13 (0,05; 0,30)	0,27 (0,16; 0,46)
Rak piersi, n zdarzeń	19	1	3	0	0	15	7	8
crIR / 100 P-Y (95% CI) [†]	0,18 (0,12; 0,28)	0,08 (0,01; 0,59)	0,24 (0,08; 0,74)	0,00 (0,00; 2,22)	0,00 (0,00; 2,61)	0,16 (0,01; 0,27)	0,18 (0,08; 0,37)	0,15 (0,08; 0,31)
NMSC, n zdarzeń	66	6	8	2	2	57	14	43
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,53 (0,41; 0,67)	0,41 (0,19; 0,92)	0,53 (0,27; 1,07)	0,99 (0,25; 3,95)	1,13 (0,28; 4,52)	0,62 (0,48; 0,81)	0,35 (0,21; 0,59)	0,84 (0,62; 1,13)
Chłoniak, n zdarzeń	10	2	3	0	0	5	3	2
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,08 (0,04; 0,14)	0,12 (0,03; 0,46)	0,17 (0,05; 0,52)	0,00 (0,00; 1,82)	0,00 (0,00; 2,06)	0,05 (0,02; 0,13)	0,08 (0,02; 0,23)	0,04 (0,01; 0,15)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wszystkie dawki tofacytynibu stosowane w badaniach II fazy, III fazy i LTE;

^{^^} 5 lub 10 mg;

[†] ryzyko raka piersi oceniano dla populacji kobiet.

Tabela 149. Zmiany ryzyka AEs w czasie wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) – nowotwory złośliwe (Curtis 2016a).

Czas leczenia [mies]:	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42	> 42
Nowotwór złośliwy (z wyłączeniem NMSC), crIR / 100 pacjento-lat i SIR (95% CI)								
N	5671	4811	4295	3519	3165	2720	2152	1016
n pacjentów z AE	18	15	18	17	12	12	6	9
n zdarzeń	19	17	19	23	13	14	7	9
P-Y	2569	2259	1912	1643	1449	1202	759	865
crIR (95% CI) / 100 pacjento-lat	0,70 (0,44; 1,11)	0,66 (0,40; 1,10)	0,94 (0,59; 1,49)	1,04 (0,64; 1,67)	0,83 (0,47; 1,46)	1,00 (0,57; 1,76)	0,79 (0,36; 1,76)	1,04 (0,54; 2,00)
SIR	0,97 (0,57; 1,53)	0,54 (0,30; 0,89)	0,73 (0,43; 1,17)	1,54 (0,84; 2,32)	1,15 (0,60; 2,02)	1,39 (0,72; 2,44)	1,10 (0,40; 2,40)	1,45 (0,67; 2,76)
Rak płuca, crIR / 100 pacjento-lat (95% CI)								
N	5671	4812	4295	3522	3167	2722	2154	1017
n pacjentów z AE	5	3	5	4	0	1	4	2
n zdarzeń	5	4	5	5	0	1	4	2
P-Y	2570	2259	1912	1645	1451	1203	759	865
crIR (95% CI) / 100 pacjento-lat	0,20 (0,08, 0,47)	0,13 (0,04, 0,41)	0,26 (0,11,0,63)	0,24 (0,09, 0,65)	0,00 (0,00,25)	0,08 (0,01,0,59)	0,53 (0,20, 1,41)	0,23 (0,06, 0,92)
Rak piersi [w populacji kobiet], crIR / 100 pacjento-lat (95% CI)								
N	4712	3991	3561	2941	2647	2285	1807	844
n pacjentów z AE	1	3	2	5	0	5	1	2
n zdarzeń	1	3	3	5	0	5	1	2

Czas leczenia [mies]:	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42	> 42
P-Y	2130	1871	1593	1373	1215	1010	633	719
crIR (95% CI) / 100 pacjento-lat	0,05 (0,01;0,33)	0,16 (0,05; 0,50)	0,13 (0,03; 0,50)	0,36 (0,15; 0,88)	0,00 (0,00; 0,30)	0,50 (0,21; 1,19)	0,16 (0,02; 1,12)	0,28 (0,07; 1,11)
NMSC, crIR / 100 pacjento-lat (95% CI)								
N	5671	4805	4279	3497	3142	2694	2124	1005
n pacjentów z AE	10	11	14	6	8	12	1	4
n zdarzeń	11	13	14	6	8	12	1	5
P-Y	2568	2254	1902	1632	1437	1188	748	851
crIR (95% CI) / 100 pacjento-lat	0,39 (0,21;0,72)	0,49 (0,27; 0,88)	0,74 (0,44; 1,24)	0,37 (0,17; 0,82)	0,56 (0,28; 1,11)	1,01 (0,57; 1,78)	0,13 (0,02; 0,95)	0,47 (0,18; 1,25)

Tabela 150. Zmiany ryzyka AEs w czasie wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) – chłoniak (Curtis 2016a).

Punkt obserwacji:	03.2011	07.2011	11.2011	01.2012	04.2012	12.2012	04.2013
Chłoniak, SIR (95% CI)							
N	4789	5555	5563	5677	5559	5639	5677
n pacjentów z AE	3	5	5	6	7	10	10
P-Y	5626	6991	7977	9071	9933	12190	13231
SIR (95% CI)	1,81 (0,37; 5,29)	2,44 (0,79; 5,70)	2,15 (0,70; 5,02)	1,19 (0,44; 2,58)	2,44 (0,98; 5,04)	2,86 (1,37; 5,26)	2,64 (1,27; 4,86)

Ogółem w toku badań klinicznych nowotwór złośliwy (z wyłączeniem NMSC) rozpoznano u 107 chorych leczonych tofacytynibem (N = 5671). Najczęściej występującym nowotworem był rak płuca (n = 24), a następnie rak piersi (n = 19), chłoniak (n = 10) i rak żołądka (n = 6). Wśród leczonych adalimumabem (N = 53) nowotwór rozwinął się u 2 chorych, a w grupach placebo (N = 954) nie odnotowano żadnych przypadków. Ponadto raportowano 82 przypadki NMSC u 66 chorych leczonych tofacytynibem, w tym 44 przypadki BCC u 39 pacjentów i 38 przypadków SCC u 33 pacjentów.

Zestawiając współczynniki oszacowane dla grup pacjentów leczonych tofacytynibem z grupami referencyjnymi (adalimumab, placebo), należy mieć na uwadze, że ze względu na znacznie większą skumulowaną liczbę pacjento-lat terapii dla leczonych tofacytynibem, współczynniki oszacowane dla grup referencyjnych są znacznie mniej precyzyjne (przedziały ufności wokół nich są bardzo szerokie).

Surowy współczynnik zapadalności [na 100 P-Y] na nowotwór złośliwy (z wyłączeniem NMSC) w populacji wszystkich pacjentów z rozpoznaniem RZS, leczonych tofacytynibem (bez względu na dawkę) wyniósł 0,85 (95% CI: 0,70; 1,02) oraz 0,55 (95% CI: 0,27; 1,09) – dla TOFA 5 mg w badaniach III fazy i 1,02 (95% CI: 0,75; 1,39) dla 5 mg w fazach LTE. Ryzyko jakiegokolwiek nowotworu złośliwego (z wyłączeniem NMSC) w badaniach III fazy było porównywalne dla TOFA 5 mg i ADA, nieco wyższe dla TOFA 5 mg najniższe w grupie placebo. Ryzyko u leczonych tofacytynibem w monoterapii było niższe [crIR = 0,32 (95% CI: 0,10; 0,99) / 100 P-Y] od ryzyka u leczonych tofacytynibem w terapii skojarzonej z csDMARD [crIR = 0,83 (95% CI: 0,53; 1,28)]. W badaniach LTE oceniany współczynnik był zbliżony dla chorych leczonych TOFA 5 i 10 mg. Nie stwierdzono związku czasowego pomiędzy czasem trwania leczenia tofacytynibem a ryzykiem wystąpienia nowotworu.

Surowy współczynnik zapadalności [na 100 P-Y] na raka płuca w populacji wszystkich pacjentów z rozpoznaniem RZS, leczonych tofacytynibem (bez względu na dawkę) wyniósł 0,19 (95% CI: 0,13; 0,28) oraz 0,21 (95% CI: 0,07; 0,64) – dla TOFA 5 mg w badaniach III fazy i 0,13 (95% CI: 0,05; 0,30) dla 5 mg w fazach LTE. Ryzyko u leczonych tofacytynibem 5 mg w monoterapii oszacowano na 0,00 (95% CI: 0,00; 0,82), a w leczeniu skojarzonym z csDMARD – na 0,30 (95% CI: 0,10; 0,92). Ryzyko raka płuca w badaniach III fazy było najwyższe wśród leczonych ADA, a następnie – w grupie TOFA 5 mg, TOFA 5 mg i placebo. W badaniach LTE oceniany współczynnik był wyższy wśród leczonych TOFA 5 mg niż TOFA 5 mg. Nie stwierdzono związku czasowego pomiędzy czasem trwania leczenia tofacytynibem a ryzykiem wystąpienia raka płuca.

Surowy współczynnik zapadalności [na 100 P-Y] na raka piersi w populacji wszystkich pacjentek z rozpoznaniem RZS, leczonych tofacytynibem (bez względu na dawkę) wyniósł 0,18 (95% CI: 0,12; 0,28) oraz 0,08 (95% CI: 0,01; 0,59) – dla TOFA 5 mg w badaniach III fazy i 0,18 (95% CI: 0,08; 0,37) dla

5 mg w fazach LTE. Ryzyko raka piersi wśród kobiet leczonych w badaniach III fazy było najwyższe w grupie TOFA 10 mg, niższe w grupie TOFA 5 mg, a w grupach placebo i ADA wynosiło 0,00. W fazach LTE zapadalność w grupach TOFA 5 i 10 mg była porównywalna. Nie stwierdzono związku czasowego pomiędzy czasem trwania leczenia tofacytynibem a ryzykiem wystąpienia raka piersi.

Surowy współczynnik zapadalności [na 100 P-Y] na nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry (NMSC) wśród leczonych tofacytynibem 5 mg wyniósł 0,41 (95% CI: 0,19; 0,92) w populacji badań III fazy i 0,35 (95% CI: 0,21; 0,59) w populacji LTE. Ryzyko NMSC w badaniach III fazy było najwyższe w grupie leczonych adalimumabem, a następnie w grupie placebo, TOFA 5 mg i TOFA 5 mg. W badaniach LTE zapadalność była wyższa w grupie TOFA 5 mg niż w grupie TOFA 5 mg. Nie stwierdzono związku czasowego pomiędzy czasem trwania leczenia tofacytynibem a ryzykiem wystąpienia NMSC.

Surowy współczynnik zapadalności [na 100 P-Y] na chłoniaka w populacji wszystkich pacjentów z rozpoznaniem RZS, leczonych tofacytynibem (bez względu na dawkę) wyniósł 0,08 (95% CI: 0,04; 0,14) oraz 0,12 (95% CI: 0,03; 0,46) – dla TOFA 5 mg w badaniach III fazy i 0,08 (95% CI: 0,02; 0,23) dla 5 mg w fazach LTE. Ryzyko chłoniaka było zbliżone w badaniach III fazy wśród leczonych TOFA 5 mg i TOFA 10 mg, a w grupach placebo i ADA współczynniki zapadalności wyniosły 0,00. W fazach LTE zapadalność w grupie TOFA 5 mg była wyższa niż w grupie 10 mg. Odnotowane przypadki chłoniaków (n = 10) były histopatologicznie zróżnicowane. Sześciu pacjentów zostało poddanych chemioterapii, dla 1 brak informacji o przyjętym postępowaniu, u 1 chorego do rozpoznania doszło w wyniku autopsji, 1 pacjent z chłoniakiem niezziarniczym o niskim stopniu złośliwości odmówił poddaniu się zalecanej chemioterapii (wg badacza stan pacjenta był dobry), a u ostatniego z chorych dokonano resekcji gruczołu ślinowego, bez chemioterapii lub radioterapii (wg badacza uzyskano wyleczenie).

Zgony w wyniku nowotworu złośliwego – w całej analizowanej populacji chorych leczonych tofacytynibem odnotowano 18 zgonów z powodu nowotworu złośliwego. Przyczynami zgonów były: rak płuc (n = 3 dla TOFA 5 mg; n = 7 dla TOFA 5 mg), rak piersi, rak jelita, rak żołądka, rak jajnika, rak pęcherzyka żółciowego, rak wątroby i rak zgięcia esiczo-odbytniczego (po 1 przypadku, wszystkie w grupie TOFA 5 mg) oraz mięsak maziówkowy (n = 1, TOFA 10 mg).

1.9.1.4.6.2. *Badanie Curtis 2017*

W badaniu *Curtis 2017* przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia NMSC u chorych na RZS leczonych tofacytynibem poprzez oszacowanie surowych współczynników zapadalności na oceniane zdarzenie chorobowe, ogółem oraz w podziale na fazę badań, w której podawany był tofacytynib, dawkę tofacytynibu i podgrupy wyodrębnione względem czynników potencjalnie wpływających na ryzyko oce-

nianego AE. Współczynniki zapadalności oceniono również u chorych leczonych w grupach kontrolnych (adalimumabem, metotreksatem lub placebo).

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania zapadalności na NMSC wg fazy badania i otrzymanej dawki tofacytynibu (Tabela 151) oraz u wszystkich pacjentów leczonych tofacytynibem – w kolejnych, 6-miesięcznych przedziałach czasowych (Tabela 152).

Ogółem u chorych leczonych tofacytynibem odnotowano 125 wystąpień NMSC u 83 pacjentów [crIR = 0,55 (95% CI: 0,45; 0,69) / 100 P-Y], z czego 56,8% (71 zdarzeń) stanowił rak podstawnokomórkowy skóry [crIR = 0,35 (95% CI: 0,26; 0,45) / 100 P-Y], a 40,8% (51 zdarzeń) – rak kolczystokomórkowy skóry [crIR = 0,26 (95% CI: 0,19; 0,35) / 100 P-Y]. U 3 pacjentów rozpoznano inne typy NMSC – *atypical fibroxanthoma* (2 zdarzenia) i raka z komórek Merkla (1 zdarzenie). Na 83 chorych, u których stwierdzono NMSC 20 (24%) stanowili mieszkańcy Australii. U 19 chorych raportowano nawrót lub wystąpienie drugiego NMSC (w innym czasie lub umiejscowieniu), niemniej u większości z nich (n = 11) nie wystąpiło więcej niż 2 oceniane zdarzenia chorobowe; u 6 chorych rozpoznano 3, u 1 chorego – 4, a u jednej pacjentki – 17 zmian o typie NMSC. Wspomniana pacjentka, pomimo mnogich zmian, ukończyła terapię tofacytynibem w ramach badania klinicznego. Dwóch z 19 pacjentów, u których stwierdzono ≥ 1 NMSC charakteryzowało się wcześniejszą historią NMSC (przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem).

Zapadalność na NMSC w analizowanej populacji pacjentów była stabilna w czasie, tj. dłuższy czas leczenia nie był związany ze wzrostem ryzyka wystąpienia ocenianego nowotworu.

Zapadalność na NMSC wśród chorych leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg (wnioskowana interwencja) była zbliżona do oszacowania ogólnego (dla wszystkich dawek) i wynosiła [/ 100 P-Y] 0,61 (95% CI: 0,34; 1,10); 0,58 (95% CI: 0,31; 1,07); i 0,41 (95% CI: 0,26; 0,66) odpowiednio wśród chorych leczonych w badaniach I, II i III fazy – łącznie; wyłącznie w badaniach III fazy oraz w badaniach LTE. W populacji badań LTE ryzyko NMSC było liczbowo wyższe wśród leczonych w dawce 10 mg vs 5 mg (jakkolwiek 95% CI nakładały się). W publikacji źródłowej dostępne są wykresy ułatwiające porównanie zakresów 95% CI wokół oszacowań ryzyka dla poszczególnych interwencji (Curtis 2017, Figure 1A) i przedziałów czasowych (Curtis 2017, Figure 1B).

Tabela 151. Zapadalność na NMSC wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Curtis 2017).

Interwencja:	TOFA [^] faza I/II/III/LTE	Badania I/II/III fazy			Badania III fazy				Badanie LTE1024 ^{^^}		Badania LTE łącznie		
		TOFA 5	TOFA 10	TOFA 5	TOFA 10	PBO	ADA	MTX	TOFA 5	TOFA 10	TOFA [^]	TOFA 5	TOFA 10
N	6092	1849	2196	1589	1611	681	257	186	1036	3325	4847	1450	3397
P-Y	15 103	1819	1935	1744	1800	203	190	268	3248	6135	10 739	4394	6346
NMSC, n pacjentów ze zdarzeniem	83	11	9	10	9	2	2	2	17	50	68	18	50
crIR / 100 P-Y (95% CI)	0,55 (0,45; 0,69)	0,61 (0,34; 1,10)	0,47 (0,24; 0,90)	0,58 (0,31; 1,07)	0,50 (0,26; 0,96)	0,99 (0,25; 3,95)	1,06 (0,27; 4,24)	0,75 (0,19; 3,01)	0,53 (0,33; 0,85)	0,82 (0,62; 1,08)	0,64 (0,50; 0,81)	0,41 (0,26; 0,66)	0,79 (0,60; 1,05)

[^] 5 lub 10 mg; pacjentów z badań LTE kategoryzowano wg otrzymanej średniej dawki całkowitej: < 15 mg (przeciętna dawka 5 mg) lub ≥ 15 mg (przeciętna dawka 10 mg);

^{^^} przedstawiono odrębne wyniki dla populacji badania LTE1024, ponieważ łączna populacja LTE charakteryzowała się wyższą proporcją pacjentów z Japonii, którzy w większości byli leczeni w dawce 5 mg.

Tabela 152. Zmiany ryzyka AEs w czasie wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) – NMSC (Curtis 2017).

Czas leczenia [mies]:	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42	42-84
N	6092	5183	4604	4153	3728	3287	2590	1946
n pacjentów z AE	15	11	15	8	9	13	5	7
P-Y	2766	2411	2149	1945	1724	1465	1110	1444
crIR (95% CI) / 100 P-Y	0,54 (0,30; 0,90)	0,46 (0,23; 0,82)	0,70 (0,39; 1,15)	0,41 (0,18; 0,81)	0,52 (0,24; 0,99)	0,89 (0,47; 1,52)	0,45 (0,15; 1,05)	0,49 (0,20; 1,00)

Ryzyko NMSC oszacowane dla populacji leczonej tofacetynybem było zbliżone do ryzyka oszacowanego dla pacjentów leczonych placebo (0,99 / 100 P-Y), adalimumabem (1,06 / 100 P-Y) i metotreksatem (0,75 / 100 P-Y). Jednocześnie autorzy badania zwracają uwagę, że podstawa oceny ryzyka dla komparatorów jest znacznie słabsza (mniejsza dostępna skumulowana liczba pacjento-lat terapii niż dla tofacetynybu). We wnioskach podkreślono, że ryzyko wystąpienia NMSC podczas stosowania tofacetynybu było niskie i nie rośnie wraz z wydłużeniem okresu leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podgrup przeprowadzonej wśród pacjentów leczonych tofacetynybem (wszystkie dawki). Za czynniki o istotnym wpływie uznawano te, w przypadku których 95% CI dla podgrup nie nakładały się (w tabeli wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**).

Tabela 153. Analiza ryzyka NMSC wśród pacjentów leczonych tofacetynybem (wszystkie dawki) w podgrupach (Curtis 2017).

Podgrupy wśród leczonych TOFA		N	P-Y	n	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]
Jednoczesne stosowanie csDMARDs	tak	3239	8652	55	0,64 (0,49; 0,84)
	nie	2466	6032	26	0,43 (0,30; 1,64)
Wcześniejsze stosowanie TNFi	tak	1035	2322	23	1,01 (0,67; 1,51)
	nie	5057	12 781	60	0,47 (0,37; 0,61)
Wyjściowe stosowanie GKS	tak	1533	4729	28	0,60 (0,41; 0,86)
	nie	4559	10 374	55	0,53 (0,41; 0,70)
Wiek [lata]	< 65	5208	13 088	50	0,38 (0,29; 0,51)
	≥ 65	884	2015	33	1,67 (1,19; 2,35)
Płeć	męska	1054	2582	31	1,22 (0,86; 1,74)
	żeńska	5038	12 521	52	0,42 (0,32; 0,55)
Region geograficzny	USA	1384	2959	41	1,41 (1,04; 1,92)
	UE/Kanada	1976	5107	16	0,32 (0,19; 0,51)
	Am. łac.	952	2411	5	0,21 (0,09; 0,50)
	pozostałe†	1780	4627	21	0,46 (0,30; 0,70)
Rasa	biała	3835	9399	80	0,86 (0,69; 1,07)
	czarna	181	379	0	0,00 (0,00; 0,97)
	azjatycka	1483	3933	1	0,03 (<0,01; 0,18)
	inna	593	1392	2	0,14 (0,04; 0,58)

† Azja, Australia i Wyspy Pacyfiku; 20 / 21 z chorych, u których wystąpiło NMSC w tej podgrupie zamieszkiwało Australię.

Analiza podgrup wykazała, że istotnie statystycznie wyższe ryzyko NMSC w populacji chorych leczonych tofacytynibem było związane z wcześniejszym stosowaniem TNFi, wiekiem ≥ 65 lat, płcią męską, zamieszkaniem na terytorium USA (vs UE/Kanada, Ameryka Łacińska lub pozostałe) oraz rasą białą (vs azjatycka lub „inna”; rasa czarna – najniższe ryzyko ale szeroki 95% CI z powodu małej liczby pacjentów).

1.9.1.4.6.3. Badanie Cohen 2017

W pracy *Cohen 2017* ryzyko nowotworów złośliwych (z wyłączeniem NMSC) ogółem, raka płuca, piersi i chłoniaka oraz ryzyko NMSC oceniono w łącznej populacji chorych na RZS leczonych tofacytynibem w długoterminowym okresie obserwacji (do 8,5 roku). Ze względu na późniejszą datę odcięcia danych do analizy obserwacja w tym badaniu obejmuje większą skumulowaną liczbę pacjento-lat ekspozycji na tofacytynib niż w pracach *Curtis 2016a* i *Curtis 2017*. Ocenę przeprowadzono z uwzględnieniem dawek tofacytynibu (Tabela 154) oraz czasu leczenia (Tabela 155).

Tabela 154. Zapadalność na nowotwory złośliwe wśród pacjentów leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych w obserwacji długoterminowej (Cohen 2017).

Ekspozycja na lek / punkt końcowy	n [^]	TOFA (wszystkie dawki)	Analiza wg dawki przeciętnej [†]		Analiza wg dawki stałej ^{††}	
			TOFA 5 mg	TOFA 10 mg	TOFA 5 mg	TOFA 10 mg
Ekspozycja na tofacytynib						
N [N kobiet]	-	6194 [5125]	2239 [1863]	3955 [3262]	2342 [1935]	2814 [2335]
P-Y [P-Y w populacji pacjentek]	-	19 406 [16 077]	6 870 [5701]	12 536 [10 377]	3 623 [2984]	6 702 [5608]
Liczba pacjentów u których wystąpiło zdarzenie / 100 P-Y (95% CI)						
Nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	173	0,9 (0,8; 1,0)	1,0 (0,8; 1,3)	0,8 (0,7; 1,0)	0,8 (0,5; 1,2)	0,9 (0,7; 1,2)
NMSC [§]	118	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,4; 0,7)	0,7 (0,5; 0,8)	0,4 (0,3; 0,7)	0,6 (0,5; 0,9)
Rak płuca	32	0,2 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,4)	0,1 (0,1; 0,2)
Rak piersi ^{^^}	25	0,2 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,4)	0,2 (0,1; 0,3)
Chłoniak / choroba limfoproliferacyjna	19	0,1 (0,1; 0,2)	0,09 (0,0; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,0; 0,3)	0,1 (0,1; 0,2)

[^] całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie;

^{^^} zapadalność oszacowana w populacji pacjentek;

[†] grupa 5 mg – pacjenci otrzymujący średnio < 15 mg tofacytynibu dziennie; grupa 10 mg – pacjenci otrzymujący średnio ≥ 15 mg tofacytynibu dziennie;

^{††} stała dawka tofacytynibu w badaniu; w tej analizie nie uwzględniano pacjentów, u których doszło do zmiany dawkowania;

[§] z czego [n (%): 65 (55,1%) – Ameryka Płn.; 28 (23,7%) – Azja; 19 (16,1%) – Europa; 6 (5,1%) – Am. łac.

Tabela 155. Zmiany ryzyka AEs w czasie wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) – nowotwory złośliwe z wyłączeniem NMSC, NMSC (Cohen 2017).

Czas leczenia [mies]:	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42	42-48	48-54	>54
Nowotwór złośliwy (z wyłączeniem NMSC)										
N	6 194	5 306	4 852	4 450	4 143	3 681	3 407	3 030	2 640	1 999
n	18	15	23	19	17	19	12	16	14	20
P-Y	2 810,3	2 497,1	2 275,3	2 118,8	1 903,6	1 738,7	1 584,4	1 397,0	1 126,7	1 933,0
crIR (95% CI) / 100 P-Y	0,6 (0,4; 1,0)	0,6 (0,3; 1,0)	1,0 (0,6; 1,5)	0,9 (0,5; 1,4)	0,9 (0,5; 1,4)	1,1 (0,7; 1,7)	0,8 (0,4; 1,3)	1,1 (0,7; 1,9)	1,2 (0,7; 2,1)	1,0 (0,6; 1,6)
NMSC										
N	6 194	5 297	4 831	4 422	4 110	3 639	3 362	2 984	2 596	1 962
n	15	12	17	9	10	16	11	10	8	10
P-Y	2 807,9	2 490,4	2 263,0	2 104,7	1 885,7	1 716,8	1 561,4	1 375,0	1 106,8	1 885,3
crIR (95% CI) / 100 P-Y	0,5 (0,3; 0,9)	0,5 (0,2; 0,8)	0,8 (0,4; 1,2)	0,4 (0,2; 0,8)	0,5 (0,3; 1,0)	0,9 (0,5; 1,5)	0,7 (0,4; 1,3)	0,7 (0,3; 1,3)	0,7 (0,3; 1,4)	0,5 (0,3; 1,0)

W populacji leczonej tofacytynibem analizowanej w pracy *Cohen 2017* (N = 6194) nowotwór złośliwy (z wyłączeniem NMSC) rozpoznano u 173 pacjentów (32 – rak płuca, 25 – rak piersi, 19 – chłoniak lub inna choroba limfoproliferacyjna), a u 118 pacjentów doszło do rozwoju NMSC. Większość przypadków NMSC zarejestrowano u chorych leczonych w USA (n = 61; 51,7%) i Australii (n = 27; 22,9%).

Surowy współczynnik zapadalności [/ 100 P-Y] na nowotwór złośliwy (z wyłączeniem NMSC) w populacji wszystkich pacjentów z rozpoznaniem RZS, leczonych tofacytynibem (bez względu na dawkę) wyniósł 0,9 (95% CI: 0,8; 1,0), a współczynnik skorygowany względem wieku i płci, standaryzowany wg zapadalności w populacji ogólnej USA (SEER) – 1,0 (95% CI: 0,8; 1,1). W populacji leczonych TOFA 5 mg surowe współczynniki zapadalności wynosiły 1,0 (95% CI: 0,8; 1,3) i 0,8 (95% CI: 0,5; 1,2), odpowiednio w analizie wg dawki przeciętnej i stałej. Oszacowania crIR były zbliżone pomiędzy grupami leczonymi w dawce 5 i 10 mg (przedziały ufności zachodziły na siebie). Analiza zmian w czasie nie wykazała trendu wzrostu zapadalności z wydłużaniem się czasu leczenia tofacytynibem.

Surowy współczynnik zapadalności [/ 100 P-Y] na raka płuca w populacji wszystkich pacjentów z rozpoznaniem RZS, leczonych tofacytynibem (bez względu na dawkę) wyniósł 0,2 (95% CI: 0,1; 0,2), a współczynnik skorygowany względem wieku i płci, standaryzowany wg zapadalności w populacji ogólnej USA (SEER) – 1,4 (95% CI: 1,0; 2,0). W populacji leczonych TOFA 5 mg surowe współczynniki zapadalności wynosiły 0,2 (95% CI: 0,1; 0,3) i 0,2 (95% CI: 0,1; 0,4), odpowiednio w analizie wg dawki przeciętnej i stałej. Oszacowania crIR były zbliżone pomiędzy grupami leczonymi w dawce 5 i 10 mg (przedziały ufności zachodziły na siebie).

Surowy współczynnik zapadalności [/ 100 P-Y] na raka piersi w populacji wszystkich kobiet z rozpoznaniem RZS, leczonych tofacytynibem (bez względu na dawkę) wyniósł 0,2 (95% CI: 0,1; 0,2), a współczynnik skorygowany względem wieku i płci, standaryzowany wg zapadalności w populacji ogólnej USA (SEER) – 0,5 (95% CI: 0,3; 0,7). W populacji leczonych TOFA 5 mg surowe współczynniki zapadalności wynosiły 0,2 (95% CI: 0,1; 0,3) i 0,2 (95% CI: 0,1; 0,4), odpowiednio w analizie wg dawki przeciętnej i stałej. Oszacowania crIR były zbliżone pomiędzy grupami leczonymi w dawce 5 i 10 mg (przedziały ufności zachodziły na siebie).

Surowy współczynnik zapadalności [/ 100 P-Y] na chłoniaka lub inną chorobę limfoproliferacyjną w populacji wszystkich pacjentów z rozpoznaniem RZS, leczonych tofacytynibem (bez względu na dawkę) wyniósł 0,1 (95% CI: 0,1; 0,2), a współczynnik skorygowany względem wieku i płci, standaryzowany wg zapadalności w populacji ogólnej USA (SEER) – 2,6 (95% CI: 1,6; 4,1). W populacji leczonych TOFA 5 mg surowe współczynniki zapadalności wynosiły 0,09 (95% CI: 0,0; 0,2) i 0,1 (95% CI: 0,0;

0,3), odpowiednio w analizie wg dawki przeciętnej i stałej. Oszacowania crIR były zbliżone pomiędzy grupami leczonymi w dawce 5 i 10 mg (przedziały ufności zachodziły na siebie).

Surowy współczynnik zapadalności [/ 100 P-Y] na NMSC w populacji wszystkich pacjentów z rozpoznaniem RZS, leczonych tofacytynibem (bez względu na dawkę) wyniósł 0,6 (95% CI: 0,5; 0,7) oraz 0,5 (95% CI: 0,4; 0,7) i 0,4 (95% CI: 0,3; 0,7) dla TOFA 5 mg odpowiednio w analizie wg dawki przeciętnej i stałej. Oszacowania crIR były zbliżone pomiędzy grupami leczonymi w dawce 5 i 10 mg (przedziały ufności zachodziły na siebie). Analiza zmian w czasie nie wykazała trendu wzrostu zapadalności z wydłużaniem się czasu leczenia tofacytynibem.

1.9.1.4.7. Perforacja przewodu pokarmowego

Zdarzenie niepożądane w postaci perforacji przewodu pokarmowego (GIP – *gastrointestinal perforation*) w populacji chorych leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych było przedmiotem oceny w pracy *Cohen 2017*.

Oszacowane surowe współczynniki zapadalności na GIP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 156. Zapadalność na perforację przewodu pokarmowego wśród pacjentów leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych w obserwacji długoterminowej (*Cohen 2017*).

Ekspozycja na lek / punkt końcowy	n [^]	TOFA (wszystkie dawki)	Analiza wg dawki przeciętnej [†]		Analiza wg dawki stałej ^{††}	
			TOFA 5 mg	TOFA 10 mg	TOFA 5 mg	TOFA 10 mg
Ekspozycja na tofacytynib						
N	-	6194	2239	3955	2342	2814
P-Y	-	19 406	6 870	12 536	3 623	6 702
Liczba pacjentów u których wystąpiło zdarzenie / 100 P-Y (95% CI)						
Perforacja przewodu pokarmowego	22	0,11 (0,07; 0,17)	0,07 (0,02; 0,17)	0,14 (0,08; 0,22)	0,00 (0,00; 0,10)	0,15 (0,07; 0,27)

[^] całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie;;

[†] grupa 5 mg – pacjenci otrzymujący średnio < 15 mg tofacytynibu dziennie; grupa 10 mg – pacjenci otrzymujący średnio ≥ 15 mg tofacytynibu dziennie;

^{††} stała dawka tofacytynibu w badaniu; w tej analizie nie uwzględniano pacjentów, u których doszło do zmiany dawkowania.

Perforacja przewodu pokarmowego wystąpiła u 22 pacjentów leczonych tofacytynibem. Najczęstszym umiejscowieniem perforacji było jelito grube, bez odbytu i odbytnicy (n = 13); okolica żołądkowo-dwunastnicza (n = 3), jelito cienkie (n = 1), odbyt i odbytnica (n = 2), umiejscowienie nieokreślone (n = 3). Wszystkie przypadki GIP stwierdzono u pacjentów leczonych w skojarzeniu z NSAIDs i/lub GKS. U 13 z 22 pacjentów występowało wcześniej (przed włączeniem do badania) zapalenie uchyłków lub choroba uchyłkowa jelit, a u kolejnych 2 – choroba wrzodowa żołądka.

Surowy współczynnik zapadalności [/ 100 P-Y] na GIP wśród chorych leczonych tofacytynibem oszacowano na 0,11 (95% CI: 0,07; 0,17) dla wszystkich dawek. W populacji leczonych TOFA 5 mg wartości crIR wyniosły 0,07 (95% CI: 0,02; 0,17) i 0,00 (95% CI: 0,00; 0,10), odpowiednio w analizie wg dawki przeciętnej i stałej.

W dyskusji wyników autorzy badania zaznaczają, że występowanie perforacji przewodu pokarmowego jest ryzykiem znanym u chorych na RZS, w szczególności dotyczącym pacjentów przyjmujących NSAIDs lub GKS. Ryzyko tego zdarzenia określone dla tofacytynibu pozostaje w zakresie raportowanym dla innych leków stosowanych u chorych na RZS, perforacja przewodu pokarmowego w większości przypadków miała miejsce u chorych obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka (takimi jak stosowanie GKS i/lub NSAIDs).

1.9.2. Badania pierwotne na populacji leczonej w rzeczywistej praktyce klinicznej

1.9.2.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 5 badań oceniających bezpieczeństwo terapii tofacytynibem u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Chen 2017*, *Lim 2017*, *Curtis 2016b*, *Xie 2016*, *Iwamoto 2017*.

Badania *Curtis 2016b* i *Xie 2016* są retrospektywnymi analizami dużych grup pacjentów leczonych w praktyce klinicznej, dokonanych w oparciu o bazę danych publicznego ubezpieczyciela zdrowotnego w USA (*Medicare*) oraz innej bazy gromadzącej dane dotyczące zużycia leków (*Marketscan*). Nieco mniejsze grupy chorych poddano retrospektywnej analizie w badaniach *Chen 2017* i *Lim 2017* – na podstawie rejestru szpitalnego (Tajwan, 1 ośrodek). Badanie *Iwamoto 2017* oparte jest natomiast na obserwacji malej, pojedynczej kohorty pacjentów, kwalifikowanych do badania konsekwentnie (ocena *pretest-posttest*). Z uwagi na wspólne źródła danych i przedziały czasowe populacje badań *Curtis 2016b* i *Xie 2016* mogą obejmować w znacznej części tych samych pacjentów. Podobnie badania *Chen 2017* i *Lim 2017* – obejmują chorych leczonych w tym samym ośrodku. W badaniach tych ocenie poddano jednak inne zdarzenia chorobowe.

W badaniach *Curtis 2016b*, *Xie 2016* i *Lim 2017* poza tofacytynibem uwzględniano interwencje referencyjne w postaci inhibitorów TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab – wybranych lub analizowanych łącznie), tocilizumabu i rytuksymabu. W badaniach *Curtis 2016b*, *Xie 2016* i *Lim 2017* uwzględniono też grupy chorych leczonych abataceptem – danych dotyczących tych grup nie ekstrahowano do analizy własnej (niewłaściwy komparator). W badaniach *Chen 2017* i *Iwamoto 2017* wszyscy chorzy przyjmowali tofacytynib.

Kluczowe elementy metodyki badań oceniających bezpieczeństwo tofacytynibu w praktyce klinicznej, wraz z wynikami oceny jakości w zalecanych skalach punktowych, zestawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 157. Charakterystyka metodyki badań bezpieczeństwa tofacytynibu przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Charakterystyka	Chen 2017	Lim 2017	Curtis 2016b	Xie 2016	Iwamoto 2017
Cel badania	<u>ocena bezpieczeństwa:</u> reaktywacja zakażenia HBV	<u>ocena bezpieczeństwa:</u> gruźlica	<u>ocena bezpieczeństwa:</u> półpasek lub opryszczka	<u>ocena bezpieczeństwa:</u> perforacja przewodu pokarmowego	<u>ocena skuteczności i bezpieczeństwa</u>
Metodyka	obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej	obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej	retrospektywna analiza baz danych ubezpieczyciela zdrowotnego (Medicare) i bazy gromadzącej dane dotyczące zużycia leków (Marketscan)	retrospektywna analiza baz danych ubezpieczyciela zdrowotnego (Medicare) i bazy gromadzącej dane dotyczące zużycia leków (Marketscan)	ocena kolejnych pacjentów włączonych do leczenia w ośrodku prowadzącym badanie – porównanie wyniku końcowego ze stanem wyjściowym (<i>pretest/posttest</i>)
Klasyfikacja AOTMiT	IVA	IVA	IVC	IVC	IVA
Ocena w skali NICE/NOS [^]	NICE: 4/6	NOS: 8/9 (D:4/4; P:2/2; W:2/3)	NOS: 8/9 (D:4/4; P:2/2; W:2/3)	NOS: 8/9 (D:4/4; P:2/2; W:2/3)	NICE: 6/8
Liczba ośrodków (kraj, region)	Tajwan, 1 ośrodek	Tajwan, 1 ośrodek	wieloośrodkowe, USA (liczba ośrodków: bd.)	wieloośrodkowe, USA (liczba ośrodków: bd.)	1 ośrodek, Japonia
Okres prowadzenia terapii objętych analizą	04.2015-02.2017	rozpoznanie RZS w okresie 01.01.2000-31.08.2015	<u>dane analizowane:</u> 2006-2014 (Medicare: 2006-2013 Marketscan: 2010-2014) <u>dane włączone:</u> leczenie rozpoczęte 1.01.2010 lub później	<u>dane analizowane:</u> 2006-2014 (Medicare: 2006-2013 Marketscan: 2010-2014)	rozpoczęcie leczenia w okresie: 11.2013-05.2016
Interwencje	TOFA	<ul style="list-style-type: none"> • TOFA • ETN • ADA 	<ul style="list-style-type: none"> • ABA • GOL • TOC 	<ul style="list-style-type: none"> • TOFA • ABA • RTX • TNFi (ADA, CER, ETN, GOL, INF) • TOC 	TOFA 5 mg BID
Łączna liczba pacjentów	116, w tym TOFA: 116	951, w tym TOFA: 11	69 726*, w tym TOFA: 2526	167 113, w tym TOFA: 4755	70, w tym TOFA: 70
Okres obserwacji	3-6 mies. po leczeniu	od rozpoczęcia ocenianego leczenia do wystąpienia ocenianego punktu końcowego, zakończenia zapisu danych w rejestrze szpitalnym z powodu zgonu lub zmiany ośrodka lub do zakończenia obserwacji pacjenta; średnia (SD): 2,9 (2,5) roku	od rozpoczęcia ocenianego leczenia do wystąpienia ocenianego punktu końcowego, utraty ubezpieczenia, zgonu, ostatniego zapisu danych lub zakończenia leczenia +30 dni	od rozpoczęcia ocenianego leczenia do wystąpienia ocenianego punktu końcowego, utraty ubezpieczenia, zgonu, ostatniego zapisu danych lub zakończenia leczenia +90 dni	24 tygodnie
Finansowanie	Taichung Veterans General Hospital	Taichung Veterans General Hospital	University Of Alabama At Birmingham (grant)	brak zewnętrznego finansowania, wsparcie ze strony PCORI i NIH	brak zewnętrznego finansowania

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] skala NOS dla badań kohortowych; oznaczenia domen: D – dobór pacjentów; P – porównywalność kohort; W – ocena wyników.

Ocenę jakości badań, w których tofacytynib porównywano z innymi interwencjami (*Curtis 2016b*, *Xie 2016*, *Lim 2017*) przeprowadzono w skali NOS dla badań kohortowych, a wyniki badań obejmujących obserwację pojedynczych grup chorych leczonych wyłącznie tofacytynibem (*Chen 2017*, *Iwamoto 2017*) – w skali NICE dla badań jednoramiennych.

Duże badania analizujące dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. *Lim 2017*, *Curtis 2016b* i *Xie 2016*, uzyskały wysoką ocenę w skali NOS (8/9), ze względu na wysoką reprezentatywność ocenianych populacji chorych oraz okres obserwacji odpowiedni do założonych celów (brak sztywnego ograniczenia maksymalnego czasu obserwacji – obserwacja do wystąpienia wyniku, zgonu lub przerwania historii pacjenta w analizowanej bazie danych). W ocenie wymienionych badań punkt w skali NOS został odjęty z uwagi na brak możliwości uwzględnienia wyników chorych utraconych z obserwacji. Każde z badań zapewniało adekwatną porównywalność kohort (co wynikało z korekty czynników zakłócających w analizie statystycznej), wiarygodną selekcję kohort referencyjnych, potwierdzenie braku ocenianego punktu końcowego w punkcie wyjścia oraz wiarygodną ocenę punktów końcowych. Wiarygodność danych z badania *Chen 2017* dodatkowo obniża brak pełnotekstowej publikacji – wyniki badania opublikowano jako „list”. Taka publikacja ma formę skrótową, raportującą podstawowe informacje (ograniczenia liczby słów), przez co może być trudniejsza do szczegółowej analizy.

Do badania *Iwamoto 2017* pacjentów włączano konsekwentnie, kryteria włączenia/wykluczenia i punkty końcowe zostały jasno zdefiniowane, a wyniki przedstawiono z uwzględnieniem istotnych podgrup (ocena 6/8). Punkty w skali NICE zostały odjęte z powodu prowadzenia badania tylko w jednym ośrodku oraz braku danych odnośnie sposobu prowadzenia obserwacji (nie podano jednoznacznej informacji, czy obserwacja była prospektywna). W ocenie badania *Chen 2017* ocenę obniżono do 4/6 punktów z uwagi na brak także konsekwentnej rekrutacji i przedstawienia wyników w warstwach.

Informacje o utracie pacjentów z terapii, wraz z przyczynami, podano wyłącznie w badaniu *Iwamoto 2017*. W momencie zakończenia 24-tygodniowej obserwacji 58 pacjentów (82,9%) pozostawało w leczeniu tofacytynibem. W pozostałych przypadkach przyczynami przerwania leczenia były: brak skuteczności (n = 7, 10%), zdarzenia niepożądane (n = 4, 5,7%) i decyzja pacjenta (n = 1, 1,4%).

1.9.2.2. Charakterystyka populacji włączonych badań

1.9.2.2.1. Kryteria selekcji osób badanych

Do wszystkich analizowanych badań bez randomizacji włączano chorych z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów. Kryteria włączenia/wykluczenia podane w publikacjach zestawiono w tabeli (Tabela 158).

Kryteria włączenia do badań oceniających wyłącznie ryzyko wybranych zdarzeń niepożądanych (*Chen 2017, Lim 2017, Curtis 2016b, Xie 2016*) nie zawierały, poza diagnozą RZS, dodatkowych, szczególnych wymogów dotyczących nasilenia objawów choroby lub wcześniejszego leczenia, co należy uznać za adekwatne do celu tych badań. Badania *Curtis 2016b* i *Xie 2016* prowadzono na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w USA, zatem można założyć, że większość terapii przebiegała zgodnie z właściwymi dla tego kraju warunkami dopuszczenia do obrotu stosowanych produktów leczniczych, tj. u chorych w większości spełniających kryteria rejestracyjne. Analogicznie – badania *Chen 2017* i *Lim 2017* przeprowadzono w warunkach praktyki klinicznej na Tajwanie. Zastosowano jedynie kryteria wykluczenia mające na celu wyłączenie z badanych prób pacjentów posiadających wyjściowo rozpoznania tożsame lub zbliżone do ocenianych zdarzeń niepożądanych lub mogących otrzymywać inne terapie istotnie zmieniające ryzyko wystąpienia ocenianych punktów końcowych.

Do badania *Iwamoto 2017*, oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność praktyczną², włączano chorych z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR/EULAR 2010, którzy wykazali oporność na wcześniejsze leczenie (w większości przypadków – metotreksatem).

Tabela 158. Kryteria selekcji chorych do badań bezpieczeństwa tofacytynibu przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Badanie	Rozpoznanie / stan kliniczny	Leczenie	Inne
<i>Chen 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie RZS 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie tofacytynibem w okresie 04.2015-02.2017 	-
<i>Lim 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie RZS (kod ICD-10 714.0) w okresie 01.01.2000-31.08.2015 wykluczano pacjentów ze współistniejącym rozpoznaniem ŁZS, ZZSK, nieswoistego zapalenia jelit, choroby Behçeta 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczano chorych, którzy otrzymali bDMARDs lub celowane syntetyczne DMARDs przed 01.01.2000 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat chorzy leczeni szpitalnie lub ambulatoryjnie
<i>Curtis 2016b</i>	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie RZS (kod ICD-9-CM 714.0, 714.2 lub 714.81 na ≥ 2 rachunkach za leczenie wystawianych przez lekarza, w tym w ≥ 1 wystawionym przez reumatologa) wykluczano chorych z rozpoznaniem ZZSK, łuszczycy, ŁZS lub nieswoistego zapalenia jelit wykluczano chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego (z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry) wykluczano chorych z wcześniejszym (poprzedzającym rozpoczęcie farmakoterapii RZS) rozpoznaniem półpaśca lub opryszczki, owrzodzenia skóry lub błon śluzowych 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy u których rozpoczęto leczenie farmakologiczne RZS <i>de novo</i> (brak wcześniejszego stosowania leków na RZS); za ekspozycję na lek uznawano wykupienie recept na leki stosowane w RZS, w ilości typowej dla leczenia RZS - na 56 dni dla INF; 30 dni – TOC i ABA; 183 dni - RTX leczenie farmakologiczne RZS rozpoczęte 1.01.2010 lub później wykluczano chorych stosujących uprzednio (przed rozpoczęciem farmakoterapii RZS) acyklowir, walacyklowir lub famcyklowir 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat dostępność ≥ 12 mies. historii refundacji leczenia i aptecznej, poprzedzającej pierwsze zastosowanie farmakoterapii RZS
<i>Xie 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie RZS (kod ICD-9-CM 714.0, 714.2 lub 714.81 na ≥ 2 rachunkach za leczenie wystawianych przez lekarza wykluczano chorych z rozpoznaniem 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy u których rozpoczęto leczenie farmakologiczne RZS <i>de novo</i> (brak wcześniejszego stosowania leków na RZS); za ekspozycję na lek uznawano wykupienie recept na leki stosowane w 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat dostępność ≥ 6 mies. historii refundacji leczenia i aptecznej,

² wyniki oceny skuteczności praktycznej przedstawiono w odrębnym rozdziale

Badanie	Rozpoznanie / stan kliniczny	Leczenie	Inne
	jakiegokolwiek zapalnej choroby jelit • wykluczano chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego (z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry)	RZS, w ilości typowej dla leczenia RZS - na 56 dni dla INF; 30 dni – TOC i ABA; 183 dni - RTX	poprzedzającej pierwsze zastosowanie farmakoterapii RZS
<i>Iwamoto 2017</i>	• rozpoznanie RZS wg kryteriów ACR/EULAR 2010 • oporność na wcześniejsze leczenie (MTX lub konwencjonalne)*	• leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg	• kolejni pacjenci, u których leczenie tofacytynibem rozpoczęto w okresie 11.2013-05.2016

* większość pacjentów (67/70) spełniała kryteria leczenia tofacytynibem określone w wytycznych *Japan College of Rheumatology*, tj.: oporność na leczenie MTX w dawce > 8 mg prowadzone przez ≥ 3 mies.; u 3 pozostałych pacjentów nie stosowano uprzednio MTX ale wykazali oni oporność na leczenie konwencjonalne, w tym biologiczne DMARDs.

1.9.2.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W pięciu omawianych badaniach analizami objęto od 11 do 4755 pacjentów leczonych tofacytynibem, a w pracach *Lim 2017*, *Curtis 2016b* i *Xie 2016* także, odpowiednio, 866, 54 895 i 131 144 chorych leczonych komparatorami.

Wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną analizowanych prób oraz dane o wcześniejszym stosowaniu DMARDs przedstawiono w tabeli (Tabela 159) – z wyjątkiem badania *Chen 2017*, którego publikacja nie zawierała charakterystyki badanej kohorty.

Tabela 159. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna oraz wcześniejsze leczenie chorych w badaniach bezpieczeństwa tofacetynybu przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Charakterystyka	Lim 2017					Curtis 2016b [‡]					Xie 2016 [‡]			Iwamoto 2017
	ETA	ADA	GOL	TOC	TOFA	TNFi	RTX	TOC	TOFA	TNFi	RTX	TOC	TOFA	TOFA 5
Charakterystyka demograficzna														
N	443	332	60	31	11	42 850	5078	6967	2526	115 047	4392	11 705	4755	70
Wiek [lata]	52,8 (14,5) [£]	51,8 (13,4) [£]	48,8 (13,0) [£]	54,4 (12,8) [£]	57,1 (13,5) [£]	57,7 (13,5)	61,2 (13,0)	60,1 (13,5)	55,4 (11,8)	58,7 (13,9)	55,2 (12,8) [§]	59,5 (13,5)	56,6 (12,4) [§]	64,2 (11,5)
Płeć żeńska, n (%)	347 (78,3) [£]	281 (84,6) [£]	52 (86,7) [£]	23 (74,2) [£]	6 (54,5) [£]	34 109* (79,6)	4103* (80,8)	5727* (82,2)	2101* (83,2)	92268* (80,2)	3615* (82,3)	9774* (83,5)	3956* (83,2)	59 (84,3)
Charakterystyka kliniczna: RZS														
Czas trwania RZS, średnia (SD) [lata]	8,1 (4,4) [^]	8,7 (4,7) [^]	6,3 (4,7) [^]	6,8 (5,0) [^]	5,8 (6,0) [^]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	16,4 (10,0)
Nasilenie objawów RZS, średnia (SD) [pkt]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	DAS28(OB): 5,04 (1,33) SDAI: 22,25 (14,17) CDAI: 21,66 (13,60) TJC (z 28) [†] : 6,5 (3,0–10,3) SJC (z 28) [†] : 2,0 (1,0–4,0)
Okres zaawansowania radiologicznego RZS wg Steinbrockera, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	I: 9* (12,9) II: 10* (15,7) III: 9* (12,9) IV: 40* (58,5)
Klasa zaawansowania czynnościowego RZS wg Steinbrockera, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1: 9* (12,9) 2: 57* (82,8) 3: 3* (4,3) 4: 0* (0)
Charakterystyka kliniczna: współchorobowość														
Cukrzyca, n (%)	10 (2,3)	5 (1,5)	1 (1,7)	2 (6,5)	1 (9,1)	8399* (19,6)	1092* (21,5)	1463* (21,0)	422* (16,7)	20 133* (17,5)	672* (15,3)	2025* (17,3)	699* (14,7)	bd.
POChP, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	8956* (20,9)	1330* (26,2)	1595* (22,9)	525* (20,8)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Niewydolność serca, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1800* (4,2)	381* (7,5)	404* (5,8)	106* (4,2)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Charakterystyka	Lim 2017					Curtis 2016b†					Xie 2016‡			Iwamoto 2017
	ETA	ADA	GOL	TOC	TOFA	TNFi	RTX	TOC	TOFA	TNFi	RTX	TOC	TOFA	TOFA 5
Choroba nerek, n (%)	29 (6,5)	12 (3,6)	3 (5,0)	2 (6,5)	0 (0)	2143* (5,0)	411* (8,1)	411* (5,9)	99* (3,9)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Choroba wrzodowa, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1266* (1,1)	31* (0,7)	105* (0,9)	38* (0,8)	bd.
Refluks żołądkowo- przełykowy, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	14 381* (12,5)	509* (11,6)	1568* (13,4)	552* (11,6)	bd.
Zapalenie uchyłków lub inne zaburzenia GI, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2416* (2,1)	101* (2,3)	246* (2,1)	81* (1,7)	bd.
Przebyta gruźlica, n (%)	15 (3,4)	6 (1,8)	1 (1,7)	1 (3,2)	1 (9,1)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zakażenie leczone szpitalnie, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0: 40 065* (93,5)	0: 4484* (88,3)	0: 6410* (92,0)	0: 2374* (94,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
						1-2: 2571* (6,0)	1-2: 533* (10,5)	1-2: 516* (7,4)	1-2: 136* (5,4)					
						≥3: 2571* (6,0)	≥3: 533* (10,5)	≥3: 516* (7,4)	≥3: 136* (5,4)					
Zakażenie leczone ambulatoryjnie, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	19240* (44,9)	2625* (51,7)	3477* (49,9)	1147* (45,4)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Wcześniejsze leczenie														
Liczba wcześniej stosowanych bDMARDs, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0: 23 353* (54,5)	0: 1249* (24,6)	0: 620* (8,9)	0: 379* (15,0)	0: 71 099* (61,8)	0: 1647* (37,5) [§]	0: 2751* (23,5) [§]	0: 1113* (23,4) [§]	0: 22 (31,4) 1: 6 (8,6) 2: 18 (25,7) ≥3: 24 (34,3)
						1: 13 755* (32,1)	1: 1848* (36,4)	1: 2 696* (38,7)	1: 745* (29,5)	1: 33 364* (29)	1: 1484* (33,8)	1: 4787* (40,9) [§]	1: 1574* (33,1)	
						2: 13 755* (32,1)	2: 1843* (36,3)	2: 2689* (38,6)	2: 740* (29,3)	≥2: 10	≥2: 1261* (28,7) [§]	≥2: 4167* (35,6) [§]	≥2: 2068* (43,5) [§]	
						≥3: 4071* (9,5)	≥3: 1285* (25,3)	≥3: 2313* (33,2)	≥3: 700* (27,7)	584* (9,2)				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 ‡ pominięto grupę leczonych abataceptem (niewłaściwy komparator);
 † mediana (IQR);
 ‡ różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie (p < 0,05);
 ^ różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie (p < 0,001);
 § różnica (SMD) vs TNFi > 0,10 (brak wyjściowego zbalansowania grup).

Przeciętne (mediany lub średnie) wieku chorych w poszczególnych grupach kształtowały się w zakresie od 49 do 64 lat. Odsetek kobiet w poszczególnych grupach był zbliżony i wynosił ok. 80%, z wyjątkiem małolicznych grup TOFA i TOC w badaniu *Lim 2017* (odpowiednio 55% i 74%).

Średni czas trwania RZS wynosił od 5,8 do 8,1 lat w poszczególnych grupach badania *Lim 2017* i 16,4 lat w kohorcie *Iwamoto 2017*. W pozostałych badaniach nie podano analogicznych informacji.

Informacje dotyczące wyjściowego nasilenia objawów / stopnia zaawansowania RZS podano wyłącznie w pracy *Iwamoto 2017*, w którym średnia ocena nasilenia objawów w skali DAS28(OB) odpowiadała umiarkowanej (3,2 – 5,1 pkt) aktywności choroby. Pacjenci w większości (58,5%) zostali sklasyfikowani w IV okresie zaawansowania radiologicznego RZS wg Steinbrockera.

Dane dotyczące współchorobowości były dostępne w pracach *Curtis 2016b* i *Xie 2016*, bazujących na pokrywających się próbach z tej samej populacji chorych (USA, bazy Medicare i MarketScan) oraz w badaniu *Lim 2017*. W populacji *Curtis 2016b* i *Xie 2016* na cukrzycę było chorych ok. 15-20% pacjentów, a ponad 20% – na POChP. Około 50% analizowanych chorych przebyło zakażenie leczone ambulatoryjnie, a leczone szpitalnie – 6-12%. U ok. 12% występował refluks żołądkowo-przełykowy, choroba wrzodowa – u ok. 1%, a u ok. 2% – zapalenie uchyłków lub inne schorzenia żołądkowo-jelitowe. Próba analizowana w pracy *Lim 2017* charakteryzowała się znacznie niższą częstością współwystępowania cukrzycy (1,7-9,1%, najczęściej u leczonych TOFA), a na chorobę sercowo-naczyniową cierpiało od 0 do 9,1% analizowanych pacjentów (najwięcej w grupie TOFA). Ponadto od 1,7% do 9,1% pacjentów w badaniu *Lim 2017* przebyło gruźlicę przed rozpoczęciem ocenianego leczenia (najwięcej w grupie TOFA).

Odsetek chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi w poszczególnych grupach kształtował się w zakresie od 8,9% (grupa TOC w badaniu *Curtis 2016b*) do 61,8% (grupa TNFi w badaniu *Xie 2016*). Odsetek chorych leczonych co najmniej 2 lekami biologicznymi wynosił od 9,2% (grupa TNFi w badaniu *Xie 2016*) do 71,8% (grupa TOC w badaniu *Curtis 2016b*).

W każdym z badań w grupach leczonych tofacytynibem największy udział mieli pacjenci leczeni uprzednio co najmniej 2 lekami biologicznymi; 43,5% – 60,0%. Chorzy leczeni wcześniej jednym lekiem biologicznym stanowili 8,6%, 29,5% i 33,1% grup TOFA, odpowiednio w badaniach *Iwamoto 2017*, *Curtis 2016b* i *Xie 2016*. Pacjenci dotychczas nieleczeni lekami biologicznymi stanowili 15,0%, 23,4% i 31,4% grup TOFA, odpowiednio w badaniach *Curtis 2016b*, *Xie 2016* i *Iwamoto 2017*.

W badaniu *Lim 2017* istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów stwierdzono w odniesieniu do czasu trwania RZS ($p < 0,001$) oraz wieku, płci i częstości współwystępowania choroby sercowo-naczyniowej ($p < 0,05$). Ponadto statystycznie brak wyjściowego zbalansowania grup ($SMD > 0,10$) stwierdzono w badaniu *Xie 2016* w odniesieniu do wieku pomiędzy grupami RTX i TOFA vs TNFi (RTX i TOFA stosowano u osób młodszych) oraz liczby wcześniej stosowanych leków biologicznych pomiędzy grupami RTX, TOC i TOFA vs TNFi (leczenie TNFi rzadziej było poprzedzane leczeniem biologicznym). W analizie wyników wyjściowe różnice pomiędzy porównywanymi grupami poddawano korekcie statystycznej.

1.9.2.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Iwamoto 2017* u wszystkich pacjentów tofacytynib stosowano w dawce 5 mg BID. W badaniach *Curtis 2016b* i *Xie 2016* nie podano informacji o stosowanej dawce tofacytynibu, niemniej były to badania analizujące dane z rzeczywistej praktyki w USA – uzasadnione jest zatem założenie, że tofacytynib stosowano zgodnie z dawkowaniem zalecanym w warunkach dopuszczenia do obrotu w tym kraju, tj. 5 mg BID w tabletkach lub w zbliżonej dawce dziennej – 11 mg QD w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu (*Xeljanz label*). Analogicznie w badaniach *Chen 2017* i *Lim 2017* tofacytynib stosowano zgodnie z warunkami rejestracji tego leku w Tajwanie.

Dane dotyczące całkowitej ekspozycji na porównywane leki, częstość leczenia skojarzonego z csDMARDs i leczenia towarzyszącego przedstawiono w tabeli (Tabela 160).

Dostępne w większości badań informacje dotyczące stosowania csDMARDs były ograniczone do metotreksatu. Lek ten stosowało 64-75% chorych w poszczególnych grupach badania *Lim 2017* (64% w grupie TOFA), 40-55% chorych w badaniu *Curtis 2016b* (ok. 40% w grupie TOFA) i prawie 70% chorych w kohorcie *Iwamoto 2017* (stosującej TOFA). Ponadto pacjenci w badaniu *Lim 2017* często przyjmowali hydroksychlorochinę (ok. 40-65% grup; 64% w grupie TOFA).

Glikokortykosteroidy przyjmowało ok. 60% pacjentów analizowanych w badaniu *Xie 2016* (60,3% w grupie TOFA), w większości w dawce nie przekraczającej 7,5 mg dziennie oraz ok. 64-92% grup w badaniu *Lim 2017*.

Tabela 160. Charakterystyka interwencji ocenianych w badaniach bezpieczeństwa tofacytynibu przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Parametr	Lim 2017					Curtis 2016b‡					Xie 2016‡			Iwamoto 2017
	ETA N = 443	ADA N = 332	GOL N = 60	TOC N = 31	TOFA N = 11	TNFi N = 42 850	RTX N = 5078	TOC N = 6967	TOFA N = 2526	TNFi N = 115 047	RTX N = 4 392	TOC N = 11 705	TOFA N = 4 755	TOFA 5 N = 70
p-Y	1461,8	1042,1	94	55,5	1,9	27 122	4115	4632	982	130 323,8 [§]	4133,8 [§]	10 292,7 [§]	2329 [§]	bd.
Okres obserwacji, średnia (SD) [lata]	3,3 (2,6) [^]	3,2 (2,5) [^]	1,6 (1,1) [^]	1,8 (1,1) [^]	0,2 (0,2) [^]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Leczenie skojarzone z csDMARDs														
Metotreksat, n (%)	318 (71,8)	222 (66,9)	40 (66,7)	23 (74,2)	7 (63,6)	23 782* (55,5)	2239* (44,1)	3017* (43,3)	995* (39,4)	bd.	bd.	bd.	bd.	48 (68,6)
Leflunomid, n (%)	64(14,4) [^]	43 (13,0) [^]	19 (31,7) [^]	5 (16,1) [^]	1(9,1) [^]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Sulfasalazyna, n (%)	221 (49,9) [^]	99 (29,8) [^]	23 (38,3) [^]	5 (16,1) [^]	0 (0,0) [^]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Hydroksychlorochina, n (%)	275 (62,1) [^]	155 (46,7) [^]	39 (65,0) [^]	12 (38,7) [^]	7 (63,6) [^]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Cyklosporyna, n (%)	52 (11,7)	30 (9,0)	8 (13,3)	3 (9,7)	1 (9,1)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Azatiopryna, n (%)	5 (1,1) [£]	17 (5,1) [£]	4 (6,7) [£]	1 (3,2) [£]	0 (0,0) [£]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Leczenie towarzyszące (stan wyjściowy)														
NSAIDs, n (%)	318 (71,8)	222 (66,9)	40 (66,7)	23 (74,2)	7 (63,6)	bd.	bd.	bd.	bd.	47 514* (41,3)	1546* (35,2) [§]	4354* (37,2) [§]	1888* (39,7)	bd.
Doustne GKS, n (%) [mg/dzień]	384 (86,7)	290 (87,3)	55 (91,7)	28 (90,3)	7 (63,6)	0: 16 454* (38,4) [†] ≤7,5: 18 940* (44,2) [†] >7,5: 18 940* (44,2) [†]	0: 1549* (30,5) [†] ≤7,5: 2112* (41,6) [†] >7,5: 2112* (41,6) [†]	0: 2355* (33,8) [†] ≤7,5: 3052* (43,8) [†] >7,5: 3052* (43,8) [†]	0: 879* (34,8) [†] ≤7,5: 1149* (45,5) [†] >7,5: 1149* (45,5) [†]	0: 44 523* (38,7) <7,5: 51 426* (44,7) ≥7,5: 19 098* (16,6)	0: 1550* (35,3) <7,5: 1897* (43,2) ≥7,5: 944* (21,5) [§]	0: 4097* (35,0) <7,5: 5174* (44,2) ≥7,5: 2435* (20,8) [§]	0: 1712* (36,0) <7,5: 2087* (43,9) ≥7,5: 956* (20,1)	>0: 37 (52,9) średnia (SD): 4,6 (3,0)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

‡ pominięto grupę leczonych abataceptem (niewłaściwy komparator);

† wcześniejsze stosowanie prednizonu na podst. średnich dawek 6-miesięcznych;

£ różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie (p < 0,05);

^ różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie (p < 0,001);

§ w tabeli podano liczby wzięte pod uwagę w ocenie GIP w podstawowym wariancie analizy.

W badaniu *Lim 2017* istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów stwierdzono w odniesieniu do okresu obserwacji po leczeniu, częstości stosowania leflunomidu, sulfasalazyny, hydroksychlorochiny ($p < 0,001$) oraz czasu, w którym rozpoczęto stosowanie ocenianego leku (przed vs po 2012 r.; $p < 0,001$). Ponadto statystycznie brak wyjściowego zbalansowania grup ($SMD > 0,10$) stwierdzono w badaniu *Xie 2016* w odniesieniu do stosowania NSAIDs pomiędzy grupami RTX i TOC vs TNFi (częściej w grupie TNFi) oraz stosowania glikokortykosteroidów w dziennej dawce $\geq 7,5$ mg pomiędzy grupami RTX i TOC vs TNFi (rzadziej w grupie TNFi). Nie stwierdzono natomiast takich różnic pomiędzy grupą leczoną tofacetynybem a TNFi (grupa TNFi była traktowana w tym badaniu jako referencyjna dla pozostałych).

1.9.2.4. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Celem oceny większości badań była ocena ryzyka określonych zdarzeń niepożądanych – zakażenia HBV (*Chen 2017*), gruźlica (*Lim 2017*), zakażeń półpaścem lub opryszczką (*Curtis 2016b*) lub perforacji przewodu pokarmowego (*Xie 2016*) – w rzeczywistej praktyce klinicznej. Natomiast w badaniu *Iwamoto 2017* raportowano wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły w badanej kohorcie pacjentów w toku 24-tygodniowej terapii. Punkty końcowe oceniane w poszczególnych badaniach włączonych do analizy zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 161. Zestawienie zdarzeń niepożądanych ocenianych w badaniach bezpieczeństwa tofacetynybu przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Badanie	Oceniane AEs
<i>Chen 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HBV
<i>Lim 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> • gruźlica
<i>Curtis 2016b</i>	<ul style="list-style-type: none"> • półpaśiec • półpaśiec lub opryszczka
<i>Xie 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> • perforacja przewodu pokarmowego (hospitalizacja) • perforacja dolnego odcinka przewodu pokarmowego (hospitalizacja) • perforacja górnego odcinka przewodu pokarmowego (hospitalizacja) • zgon w wyniku perforacji przewodu pokarmowego
<i>Iwamoto 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> • wszystkie zdarzenia niepożądane w 24-tyg. okresie leczenia

Ocena przeprowadzona w badaniach *Lim 2017*, *Curtis 2016b* i *Xie 2016* miała w założeniu charakter porównawczy. Niemniej w badaniu *Lim 2017* ostatecznie porównanie przeprowadzono wyłącznie pomiędzy grupami ADA i ETN, z uwagi na brak wystąpień ocenianych AEs wśród pacjentów leczonych pozostałymi lekami, w tym wśród leczonych tofacetynybem; współczynników dotyczących różnic ADA vs ETN nie ekstrahowano do analizy własnej. W badaniu *Xie 2016* grupę referencyjną dla leczonych tofacetynybem (a także rytuksymabem i tocilizumabem) stanowili pacjenci leczeni inhibitorami TNF

(TNFi). Natomiast w badaniu *Curtis 2016b* grupę referencyjną dla tofacetynybu (a także rytuksymabu, TNFi i tocilizumabu) stanowili chorzy leczeni abataceptem, który nie jednak stanowi właściwego komparatora w analizie własnej. Z tego względu w raportowaniu wyników z badania *Curtis 2016b* pominięto współczynniki względnego hazardu obliczone względem abataceptu. W badaniach *Chen 2017* i *Iwamoto 2017* częstości ocenianych AEs oszacowanej dla kohort leczonych tofacetynybem nie porównywano z jakąkolwiek inną interwencją.

1.9.2.4.1. Zakażenia herpeswirusami - półpasiec i opryszczka

W badaniu *Curtis 2016b* ocenie poddano ryzyko zakażeń herpeswirusami (zachorowania na półpaśca lub opryszczkę) u leczonych tofacetynybem oraz innymi DMARDs stosowanymi w leczeniu RZS. Autorzy badania jako grupę referencyjną dla wyznaczenia wartości hazardu względnego (HR) ocenianych zdarzeń chorobowych przyjęli abatacept, który w analizie własnej nie stanowi właściwego komparatora. Z tego względu poniżej opisano wyniki wyłącznie odnoszące się do surowych współczynników zapadalności, oszacowanych odrębnie dla każdej z interwencji/komparatorów spełniających kryteria włączenia (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab i tofacetynyb).

Tabela 162. Zapadalność na półpaśca oraz na półpaśca lub opryszczkę wśród chorych leczonych tofacetynybem lub komparatorami w rzeczywistej praktyce klinicznej (*Curtis 2016b*).

Punkt końcowy	Interwencja	P-Y	n zdarzeń	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]
Półpasiec	ADA	bd.	bd.	1,95 (1,65; 2,31)
	CER	bd.	bd.	2,55 (2,04; 3,20)
	ETN	bd.	bd.	2,08 (1,77; 2,45)
	GOL	bd.	bd.	2,12 (1,53; 2,94)
	INF	bd.	bd.	2,71 (2,33; 3,08)
	RTX	bd.	bd.	2,67 (2,22; 3,22)
	TOC	bd.	bd.	2,48 (2,07; 2,98)
	TOFA	bd.	bd.	3,87 (2,82; 5,32)
	TOFA – analiza wrażliwości†	bd.	bd.	3,25 (2,30; 4,59)
Półpasiec lub opryszczka	ADA	6832,8	330	4,83 (4,34; 5,38)
	CER	2940,7	161	5,47 (4,69; 6,39)
	ETN	6995,8	335	4,79 (4,30; 5,33)
	GOL	1670,8	89	5,33 (4,33; 6,56)

Punkt końcowy	Interwencja	P-Y	n zdarzeń	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]
	INF	8201,4	492	6,00 (5,49; 6,55)
	RTX	4044,2	220	5,44 (4,77; 6,21)
	TOC	4538,3	278	6,13 (5,45; 6,89)
	TOFA	972,9	74	7,61 (6,06; 9,55)

† w analizie wrażliwości zastosowano bardziej restrykcyjną definicję wystąpienia przypadku półpaśca, wymagającą zastosowania leku antywirusowego, co spowodowało obniżenie surowych IR o ok. 20% w każdej z porównywanych grup; wynik liczbowy podano w publikacji jedynie dla grupy tofacytynibu.

W populacji chorych na RZS, leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, zapadalność na półpaśca była liczbowo najwyższa wśród pacjentów leczonych tofacytynibem; crIR = 3,87 (95% CI: 2,82; 5,32) / 100 P-Y. Surowy współczynnik zapadalności wśród chorych przyjmujących tofacytynib był wyższy od tego współczynnika oszacowanego dla komparatorów o od 1,4 (vs INF i RTX) do 2 (ADA) razy.

W tej samej populacji pacjentów zapadalność na półpaśca lub opryszczkę również największa była w grupie tofacytynibu; crIR = 7,61 (95% CI: 6,06; 9,55). Surowy współczynnik zapadalności wśród chorych przyjmujących tofacytynib był wyższy od tego współczynnika oszacowanego dla komparatorów o od 1,2 (vs TOC) do 1,6 (vs ADA i ETN) razy. Różnicę pomiędzy tofacytynibem a pozostałymi komparatorami autorzy badania opisują jako istotną.

Ponadto czynnikami istotnie zwiększającymi ryzyko wystąpienia półpaśca u analizowanych chorych na RZS były: wiek > 50 lat, płeć żeńska, stosowanie steroidów w dawce > 7,5 mg dziennie, wcześniejsze zakażenie leczone ambulatoryjnie oraz co najmniej 3-krotna hospitalizacja (bez względu na przyczynę). Natomiast czynnikiem istotnie obniżającym ryzyko półpaśca było wcześniejsze zaszczepienie przeciwko półpaścowi.

1.9.2.4.2. Gruźlica

W badaniu *Lim 2017* oceniono ryzyko wystąpienia gruźlicy wśród chorych leczonych bDMARDs lub celowanymi, syntetycznymi DMARDs – w tym tofacytynibem – w rzeczywistej praktyce klinicznej. Analizowani pacjenci byli leczeni w kraju azjatyckim (Tajwan).

Liczbę wystąpień gruźlicy w poszczególnych grupach w całym analizowanym okresie, a także w przedziałach przed oraz od 2012 roku (data rozpoczęcia realizacji planu zarządzania ryzykiem gruźlicy wśród pacjentów leczonych bDMARDs w ośrodku prowadzącym badanie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 163. Zapadalność na gruźlicę wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w rzeczywistej praktyce klinicznej (Lim 2017).

Interwencja	N	n (%)	P-Y	crIR (/100 000 P-Y)	IRR (95% CI) [†]
2000–2011 r.					
ETA	335	10 (3,0)	1286,4	777,4	1
ADA	236	9 (3,8)	906	993,4	1,35 (0,73; 2,48)
GOL	0	-	-	-	-
TOC	0	-	-	-	-
TOFA	0	-	-	-	-
2012–2015 r.					
ETA	108	3 (2,8)	175,4	1710,6	1
ADA	96	2(2,1)	136,1	1469,1	1,09 (0,55; 2,19)
GOL	60	0 (0,0)	94	0	-
TOC	31	0 (0,0)	55,49	0	-
TOFA	11	0 (0,0)	1,91	0	-
2000–2015 r.					
ETA	443	13 (2,9)	1461,8	889,3	1
ADA	332	11 (3,3)	1042,1	1055,6	1,27 (0,76; 2,13)
GOL	60	0 (0,0)	94	0	-
TOC	31	0 (0,0)	55,5	0	-
TOFA	11	0 (0,0)	1,9	0	-

[†] z dopasowaniem wieku i płci.

W całej badanej populacji pacjentów stwierdzono wystąpienie 24 przypadków gruźlicy, z czego 11 w grupie ETA i 13 w grupie ADA. Nie obserwowano zachorowań wśród pacjentów leczonych tofacytynibem, tocilizumabem ani golimumabem. Należy jednak mieć na uwadze, że w analizowanej populacji chorych ekspozycja na tofacytynib (a także TOC i GOL) była znacznie mniejsza niż w grupach ETA i ADA.

1.9.2.4.3. Zakażenie HBV

W kohorcie 116 pacjentów leczonych tofacytynibem, analizowanych w badaniu *Chen 2017* (Tajwan) zakażenie wirusem B zapalenia wątroby (HBV) na podstawie dodatnich wyników oznaczenia przeciwciał IgG na antygen rdzeniowy anty-HBV +/- anty-HBsAb stwierdzono u 69,8% (n = 81) – była to częstość porównywalna do stwierdzanej w populacji ogólnej Tajwanu (68,5%). Większość, tj. 75 (64,7%) zakażenie przebyło przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem, a pozostałych 6 chorych (5,2%) spełniało kryteria rozpoznania nosicielstwa – tj. HBsAg(+) i prawidłowa aktywność ALT. Obserwację prowadzono przez 3-6 miesięcy.

W grupie 75 chorych po przebytych zakażeniu HBV wszyscy pacjenci spełniali kryteria wyleczonego zakażenia, zdefiniowane jako wcześniejsze zakażenie HBV z prawidłową aktywnością ALT, ale bez wykrywalnego DNA HBV lub HBsAg w surowicy. Żaden z nich nie został poddany terapii przeciwwirusowej. Obecność HBsAbs stwierdzono u 72% z nich, a u 70,7% powtarzane pomiary wykazywały obecność DNA HBV po leczeniu tofacytynibem. U żadnego pacjenta w tej grupie nie obserwowano reaktywacji HBV.

Do reaktywacji zakażenia HBV, zdefiniowanego jako 10-krotny wzrost miana wirusa, doszło u 2 (na 6) nosicieli HBV. Żaden z 2 wymienionych chorych nie otrzymał wyprzedzającego leczenia analogiem nukleozydowym. U jednego z tych 2 pacjentów podwyższona była aktywność ALT; ratunkowe leczenie enkantawirem doprowadziło do skutecznej redukcji miana wirusa i normalizacji aktywności ALT, co umożliwiło kontynuację leczenia tofacytynibem w skojarzeniu z csDMARDs.

Wśród 4 nosicieli, u których nie doszło do reaktywacji zakażenia, 2 otrzymało wyprzedzające leczenie analogiem nukleozydowym.

Jak podkreślili we wnioskach autorzy próby dla nosicieli HBV z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych tofacytynibem kluczowe jest profilaktyczne leczenie przeciwwirusowe i okresowe badania DNA HBV. Oceniono, że leczenie tofacytynibem jest bezpieczne u chorych z zakażeniem HBV.

1.9.2.4.4. Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniu *Xie 2016* ocenie poddano ryzyko perforacji przewodu pokarmowego (GIP – *gastrointestinal perforation*), ogółem oraz z podziałem na dolny i górny odcinek przewodu pokarmowego, związane ze stosowaniem w rzeczywistej praktyce klinicznej tofacytynibu oraz innych leków stosowanych w RZS – biologicznych DMARDs. W analizie uwzględniono wyłącznie rozpoznania GIP potwierdzone hospitalizacją z powodu tego rozpoznania.

W tabeli poniżej zestawiono oszacowania surowych współczynników zapadalności dla grup chorych leczonych poszczególnymi DMARDs.

Tabela 164. Perforacja przewodu pokarmowego ogółem oraz dolnego i górnego odcinka przewodu pokarmowego wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w rzeczywistej praktyce klinicznej – zapadalność (Xie 2016).

Punkt końcowy	Interwencja	P-Y	n zdarzeń	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]
Perforacja przewodu pokarmowego (hospitalizacja)	TNFi (dowolny)	130 323,8	108	0,83 (0,69; 1,00)
	TNFi: ADA	35 139,5	34	0,97 (0,69; 1,35)

Punkt końcowy	Interwencja	P-Y	n zdarzeń	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]
	TNFi: ETN	37 928,9	28	0,74 (0,51; 1,07)
	TNFi: INF	43 379,3	37	0,85 (0,62; 1,18)
	RTX	4 133,8	3	0,73 (0,15; 2,12)
	TOC	10 292,7	16	1,55 (0,95; 2,54)
	TOFA	2 329,0	2	0,86 (0,10; 3,60)
	Perforacja dolnego odcinka przewodu pokarmowego (hospitalizacja)	TNFi (dowolny)	130 323,8	59
TNFi: ADA		35 139,5	17	0,48 (0,30; 0,78)
TNFi: ETN		37 928,9	18	0,47 (0,30; 0,75)
TNFi: INF		43 379,3	20	0,46 (0,30; 0,71)
RTX		4 133,8	2	0,48 (0,06; 1,75)
TOC		10 292,7	13	1,26 (0,73; 2,18)
TOFA		2 329,0	2	0,86 (0,10; 3,60)
Perforacja górnego odcinka przewodu pokarmowego (hospitalizacja)	TNFi (dowolny)	130 323,8	49	0,38 (0,28; 0,50)
	TNFi: ADA	35 139,5	17	0,48 (0,30; 0,78)
	TNFi: ETN	37 928,9	10	0,26 (0,14; 0,49)
	TNFi: INF	43 379,3	17	0,39 (0,24; 0,63)
	RTX	4 133,8	1	0,24 (0,01; 1,35)
	TOC	10 292,7	3	0,29 (0,06; 0,85) [†]
	TOFA	2 329,0	0	0,00 (0,00; 1,58)
Perforacja przewodu pokarmowego (hospitalizacja) – analiza wg definicji o wyższej czułości	TNFi (dowolny)	130 251,1	213	1,64 (1,43; 1,87)
	TNFi: ADA	35 124,9	57	1,62 (1,25; 2,10)
	TNFi: ETN	37 909,1	54	1,42 (1,09; 1,86)
	TNFi: INF	43 345,9	86	1,98 (1,61; 2,45)
	RTX	4 133,7	8	1,94 (0,97; 3,87)
	TOC	10 288,9	26	2,53 (1,72; 3,71) ^{††}
	TOFA	2 329,0	2	0,86 (0,10; 3,60)

[†] wśród wszystkich przypadków GIP odsetek perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego była istotnie wyższy u chorych leczonych TOC (81%) w porównaniu do leczonych TNFi (55%); p = 0,04;

^{††} różnica vs TNFi istotna statystycznie (nie podano wartości p).

Wśród chorych leczonych tofacetynybem w rzeczywistej praktyce klinicznej wystąpiły 2 przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Surowy współczynnik zapadalności na GIP (ogółem) u chorych na

RZS leczonych tofacetynybem wyniósł 0,86 (95% CI: 0,10; 3,60) / 100 P-Y i był liczbowo prawie dwukrotnie niższy od współczynnika zapadalności oszacowanego dla tocilizumabu. W porównaniu do pozostałych interwencji (TNFi ogółem, ADA, ETN, INF i RTX) zapadalność na GIP u leczonych TOFA była zbliżona. Natomiast w analizie wrażliwości, przeprowadzonej z zastosowaniem alternatywnej definicji GIP o wyższej czułości, stosowanie tofacetynybu było związane z najniższym (liczbowo) ryzykiem wystąpienia ocenianego zdarzenia chorobowego.

Większość (62%) analizowanych przypadków GIP dotyczyła dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Oba przypadki GIP odnotowane u leczonych TOFA dotyczyły odcinka dolnego. Ryzyko perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego wśród leczonych tofacetynybem oszacowano na 0,86 (0,10; 3,60) / 100 P-Y. Wartość ta była 1,5-krotnie niższa (liczbowo) od oszacowanej dla tocilizumabu i prawie 2-krotnie wyższa od obserwowanej w grupach leczonych TNFi ogółem, adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i rytuksymabem. Różnicę istotną statystycznie odnotowano tylko w porównaniu tocilizumabu do TNFi (wyższa proporcja analizowanych zdarzeń u leczonych TOC; 81% vs 55%, p = 0,04).

Wśród chorych leczonych tofacetynybem nie odnotowano żadnego przypadku perforacji górnego odcinka przewodu pokarmowego; crIR = 0,00 (95% CI: 0,00; 1,58) / 100 P-Y. Oszacowane współczynniki zapadalności były liczbowo wyższe dla każdego z komparatorów.

W analizie porównawczej autorzy badania oszacowali względny hazard (HR) wystąpienia perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego związany z zastosowaniem rytuksymabu, tocilizumabu i tofacetynybu w porównaniu do dowolnego inhibitora TNF. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 165. Względne ryzyko perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego w rzeczywistej praktyce klinicznej; TOFA vs TNFi, RTX vs TNFi, TOC vs TNFi (Xie 2016).

Interwencja	crIR (95% CI) [n / 100 P-Y]	HR (95% CI)† vs TNFi
RTX	0,48 (0,06; 1,75)	0,93 (0,22; 4,00)
TOC	1,26 (0,73; 2,18)	2,51 (1,31; 4,80)
TOFA	0,86 (0,10; 3,60)	1,94 (0,49; 7,65)
TNFi (dowolny)	0,46 (0,35; 0,58)	nd.

† analiza wieloczynnikowa, dopasowana względem wieku, płci, chorób współistniejących (cukrzyca, choroba wrzodowa, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie uchyłków i inne zaburzenia żołądka i jelit), liczba stosowanych leków biologicznych, NSAIDs, doustnych GKS, leków przeciwkrzepliwych i inhibitorów pompy protonowej.

Analiza wieloczynnikowa przeprowadzona przez autorów badania wykazała, że zastosowanie tofacytynibu nie wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu do leczenia dowolnym inhibitorem TNF. Niemniej odnotowano liczbowe zwiększenie tego ryzyka; HR = 1,94 (95% CI: 0,49; 7,65). Z kolei stosowanie tocilizumabu związane było z ponad 2,5-krotnym wzrostem ryzyka analizowanego zdarzenia chorobowego w porównaniu do stosowania TNFi i wzrost ten był istotny statystycznie; HR = 2,51 (95% CI: 1,31; 4,80). Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia ocenianego zdarzenia były ponadto: wyższy wiek, przebyte zapalenie uchyłków lub obecność innych zaburzeń żołądka i jelit oraz stosowanie prednizonu w dziennej dawce > 7,5 mg.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy śmiertelności chorych, u których doszło do perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego, z podziałem na grupy leczone poszczególnymi lekami.

Tabela 166. Śmiertelność wśród chorych, u których doszło do perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych leczonych w praktyce klinicznej tofacytynibem lub komparatorami (Xie 2017).

Interwencja	Źródło danych: Medicare				Źródło danych: MarketScan [†]	
	całkowita liczba przypadków I-GIP, N	zgon w trakcie hospitalizacji, n (%)	zgon w okresie 90 dni od wypisu, n (%)	zgony łącznie, n (%)*	całkowita liczba przypadków I-GIP, N	zgon w trakcie hospitalizacji, n (%)
TNFi (dowolny)	44	10 (22,7)	9 (20,5)	19 (43,2)	15	0 (0,0)
TNFi: ADA	9	0 (0)	3 (33,3)	3 (33,3)	8	0 (0,0)
TNFi: ETN	15	6 (40,0)	3 (20,0)	9 (60,0)	3	0 (0,0)
TNFi: INF	17	3 (17,7)	2 (11,8)	5 (29,4)	3	0 (0,0)
TNFi: GOL lub CER	3	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	1	0 (0,0)
RTX	0	0 (0)	0 (0)	0 (nd.)	2	1 (50,0)
TOC	6	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)	7	0 (0,0)
TOFA	0	0 (nd.)	0 (nd.)	0 (nd.)	2	0 (0,0)

[†] baza MarketScan nie umożliwia analizy zgonów do których doszło po wypisie ze szpitala.

Żaden z dwóch przypadków perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego, jakie wystąpiły u leczonych tofacytynibem nie zakończył się zgonem w trakcie hospitalizacji (śmiertelność: 0%). Oba przypadki zidentyfikowano w bazie MarketScan, w związku z czym nie było możliwe określenie statusu życiowego pacjenta po wypisie.

Wśród pacjentów leczonych komparatorami śmiertelność perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego, określona na podstawie bazy Medicare, wynosiła od 29,4% (infliksymab) do 66,7% (go-

limumab lub certolizumab). Wśród leczonych rytuksymabem nie zidentyfikowano żadnego przypadku perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego w bazie Medicare, natomiast śmiertelność szpitalna zdarzeń zidentyfikowanych w bazie MarketScan dla tego leku wyniosła 50%.

W dyskusji do badania autorzy zaznaczyli, że ryzyko perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego podczas terapii tofacytynibem wzrosło około dwukrotnie i było liczbowo wyższe w porównaniu do TNFi (choć w oparciu jedynie o dwa zdarzenia). Wskazano również, że pomimo różnic w ryzyku względnym, bezwzględne różnice między terapiami były niewielkie.

1.9.2.4.5. Pełny profil AEs dla terapii 24-tygodniowej

W publikacji z badania *Iwamoto 2017* raportowano wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły w analizowanym, 24-tygodniowym okresie leczenia tofacytynibem. Obserwowane częstości AEs przedstawiono w tabeli.

Tabela 167. Zdarzenia niepożądane u leczonych tofacytynibem 5 mg w praktyce klinicznej przez 24 tygodnie (*Iwamoto 2017*).

Punkt końcowy		TOFA 5 mg, N = 70 n (%*)
Zdarzenie niepożądane (jakiegokolwiek)		14 (20,0)
Zakażenia	Półpasiec	5 (7,1)
	Zapalenie płuc	3 (4,3)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (2,9)
	Posocznica	1 (1,4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	1 (1,4)
	Biegunka	1 (1,4)
Choroby nowotworowe	Rak ślinianki przyusznej	1 (1,4)
Zaburzenia skóry	Wysypka	1 (1,4)
Przerwanie leczenia tofacytynibem z powodu AE		4 (5,7)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie chorych na RZS, leczonych w praktyce klinicznej tofacytynibem przez 24 tygodnie, co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 20% pacjentów (1 lub 2 AEs na jednego pacjenta). Profil obserwowanych AEs był zgodny z oczekiwanym – najczęściej występowały zakażenia, a wśród nich – półpasiec (7,1%). Do zakażenia półpaścem doszło w okresie 10-22 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U wszystkich 5 chorych, u których stwierdzono półpaśca, infekcja została opanowana w ciągu 3 tygodni, po których leczenie tofacytynibem zostało wznowione.

Ponadto u 4,3% chorych doszło do zapalenia płuc, a u 2,9% wystąpiło zakażenie górnych dróg oddechowych. Pozostałe AEs, w tym 1 przypadek nowotworu (rak ślinianki przyusznej), odnotowywano u pojedynczych pacjentów (1,4%).

Leczenie tofacytynibem zostało zakończone z powodu zdarzenia niepożądanego u 4 chorych (5,7%).

1.9.3. Przeglądy systematyczne oceniające bezpieczeństwo

Kryteria włączenia do poszerzonej oceny bezpieczeństwa tofacytynibu w RZS spełniło 6 opublikowanych przeglądów systematycznych, oceniających ryzyko wybranych zdarzeń niepożądanych (wymieniono w kolejności od najbardziej aktualnego wyszukiwania): *Maneiro 2017, Tarp 2017, Strand 2015, Souto 2015, Souto 2014, Salgado 2014*.

Odnalezione prace opublikowano w latach 2014-2017, a analizowane dane pierwotne wyszukiwano w okresie od 10.2012 do 02.2015: *Maneiro 2017 – 02.2015, Tarp 2017 – 12.2014, Strand 2015 – 10.2013, Souto 2015 – 07.2013, Souto 2014 – 01.2013, Salgado 2014 – 10.2012*. Jakość włączonych prac w skali AMSTAR oceniono jako wysoką (*Strand 2015 – 10/11*) lub umiarkowaną (*Tarp 2017 i Salgado 2014 – 8/11; Maneiro 2017 i Souto 2014 – 7/11; Souto 2015 – 6/11*).

Metodyka poszczególnych prac była zróżnicowana. W większości przeprowadzonych metaanaliz (konwencjonalnych lub sieciowych) TOFA i bDMARDs stanowiły interwencje oceniane względem „kontroli”, tj. interwencji bez udziału bDMARDs i TOFA (placebo, csDMARDs), natomiast porównań pomiędzy poszczególnymi bDMARDs i TOFA (w tym TOFA vs poszczególne bDMARDs) dokonywano wyłącznie jakościowo, zestawiając wielkości efektów oszacowanych względem „kontroli”. Wyjątkiem była praca *Tarp 2017*, w ramach której interwencje bDMARDs/TOFA porównywano także pomiędzy sobą (metaanaliza sieciowa). W poszczególnych badaniach wtórnych stosowano zróżnicowane miary efektu ocenianej interwencji względem przyjętych komparatorów (RR, RD, OR, OR_{Peto}, RtR, IRR); ponadto w większości prac szacowano zmetaanalizowane współczynniki zapadalności dla ocenianych zdarzeń chorobowych (IR, w przeliczeniu na 100 P-Y lub 100 000 P-Y ekspozycji).

Oceniono ryzyko następujących zdarzeń niepożądanych: zdarzeń niepożądanych ogółem (*Salgado 2014*) i najczęściej występujących (*Salgado 2014*), ciężkich zdarzeń niepożądanych (*Tarp 2017, Salgado 2014*) i zgonów (*Tarp 2017, Salgado 2014*), nowotworów złośliwych (*Maneiro 2017*), ciężkich zakażeń (*Strand 2015*), aktywnej gruźlicy (*Souto 2014*), zmian w profilu stężeń lipidów (*Souto 2015*) oraz przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (*Salgado 2014*).

Kluczowe cechy metodyki poszczególnych prac oraz wyniki i wnioski odnosząc się do bezpieczeństwa tofacytynibu i/lub wybranych komparatorów (TNFi – ADA, CER, ETN, GOL, INF; TOC, RTX), w monoterapii lub w skojarzeniu z csDMARDs, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 168. Charakterystyka przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo tofacetynybu w RZS (od najbardziej aktualnego wyszukiwania).

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa TOFA	Wnioski dotyczące TOFA
<p>Maneiro 2017</p> <p><u>Cel:</u> ocena i porównanie ryzyka nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem dMARDs i tofacetynybu</p> <p><u>Finansowanie:</u> brak zewn. źródeł finansowania</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> PS z metaanalizami i metaanaliza sieciowa (NMA); wyłącznie porównania z komparatorami z badań klinicznych, bezpośrednie i pośrednie</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> Medline, Embase, Cochrane Library i in. (2000-02.2015), publikacje w j. ang. i dane niepublikowane (jeśli zostały udostępnione przez podmioty odpowiedzialne)</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> bDMARD (INF, ETN, ADA, CER, GOL, ABA[†], RTX, TOC) lub TOFA (TOFA 5, TOFA 10, TOFA – 5 lub 10)[^]</p> <p><u>Komparator:</u> PBO lub csDMARD</p> <p><u>Populacja:</u> RZS</p> <p><u>Typy badań:</u> RCT i LTE, obserwacja min. 12 tyg.</p> <p><u>Oceniane AEs:</u> nowotwory złośliwe</p> <p><u>Punktacja AMSTAR:</u> 7/11</p> <p><u>Badania włączone:</u> 44 RCTs, 49 LTEs, 10 badań na połączonych populacjach, 17 dodatkowych 17 LTEs (dane niepublikowane) udostępnionych przez Pfizer</p>	<p>Wyniki oceny ryzyka nowotworów złośliwych w metaanalizach badań RCT (vs PBO/csDMARD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>nowotwory złośliwe ogółem, OR_{Peto} (95%CI):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,54 do 2,39 [wszystkie NS]; ○ TOFA 5: 2,39 (0,50; 11,50); TOFA 10: 2,07 (0,38; 11,47); TOFA: 2,08 (0,50; 8,59) [wszystkie NS]; ○ bDMARDs: od 0,70 do 1,75 [wszystkie NS]; • <u>guzy lite, OR_{Peto} (95%CI):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,08 do 2,54 [wszystkie NS]; ○ TOFA 5: 1,86 (0,29; 11,86); TOFA 10: 1,79 (0,28; 11,61); TOFA: 1,76 (0,34; 8,97) [wszystkie NS]; ○ bDMARDs: od 0,08 do 2,54 [wszystkie NS]; • <u>nowotwory krwi i układu chłonnego, OR_{Peto} (95%CI):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,05 do 4,17 [wszystkie NS]; brak przypadków w badaniach dla RTX; ○ TOFA: 3,47 (0,20; 60,69) [wszystkie NS]; ○ bDMARDs: od 0,05 do 4,17 [wszystkie NS]; brak przypadków w badaniach dla RTX; • <u>NMSC, OR_{Peto} (95%CI):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,58 do 3,51 [wszystkie NS]; brak przypadków w badaniach dla leczonych RTX i TOFA; ○ TOFA 5: nd.; TOFA 10: nd.; TOFA: nd. [0 przypadków]; ○ bDMARDs: od 0,58 do 3,51 [wszystkie NS]; brak przypadków w badaniach dla RTX; • <u>czerniak, OR_{Peto} (95%CI):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,15 do 4,07 [wszystkie NS]; brak przypadków w badaniach dla GOL, RTX, TOC i TOFA; ○ TOFA 5: nd.; TOFA 10: nd.; TOFA: nd. [0 przypadków]; ○ bDMARDs: od 0,15 do 4,07 [wszystkie NS]; brak przypadków w badaniach dla GOL, RTX, TOC. <p>Wyniki oceny ryzyka nowotworów złośliwych w NMA badań RCT (vs PBO/csDMARD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>nowotwory złośliwe ogółem, OR (95%CI):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,58 do 1,68 [wszystkie NS]; ○ TOFA 5: 1,39 (bd.); TOFA 10: 1,20 (bd.); TOFA: 1,15 (0,26; 5,15) [wszystkie NS]; ○ bDMARDs: od 0,58 do 1,68 [wszystkie NS]; • <u>guzy lite, OR (95%CI):</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • ogółem w metaanalizach badań RCT nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w ryzyku wystąpienia nowotworu złośliwego pomiędzy csDMARDs lub tofacetynybem a placebo/csDMARDs; • marginalne różnice liczbowe pomiędzy tofacetynybem a bDMARDs wystąpiły w ryzyku nowotworów litych, hematologicznych i NMSC (vs placebo/csDMARDs); • oszacowania zapadalności na nowotwory dla chorych leczonych w dawce 5 mg były porównywalne do współczynników dla bDMARDs, zarówno w badaniu własnym, jak i w ogólnej populacji chorych na RZS, natomiast różnice dotyczyły dawki 10 mg (IR NMSC liczbowo wyższy vs ETN, CER i TOC); opisane różnice liczbowe należy jednak interpretować z ostrożnością, z uwagi na ich czysto opisowy charakter; • zasadność uogólnienia częstości występowania poszczególnych nowotworów oszacowana na podstawie badań LTE powinna być weryfikowana względem wyniku ciągłego monitoringu pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (<i>pharmacovigilance</i>).

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa TOFA	Wnioski dotyczące TOFA
		<ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,23 do 1,66 [wszystkie NS]; ○ TOFA 5: 0,98 (bd.); TOFA 10: 0,98 (bd.); TOFA: 0,74 (0,15; 3,68) [wszystkie NS]; ○ bDMARDs: od 0,23 do 1,66 [wszystkie NS]; ● nowotwory krwi i układu chłonnego, OR (95%CI): <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,17 do 1,71 [wszystkie NS]; ○ TOFA 5: nd.^.; TOFA 10: nd.^.; TOFA: 1,71 (0,09; 33,20) [wszystkie NS]; ○ bDMARDs: od 0,17 do 1,44 [wszystkie NS]; ● nowotwory złośliwe skóry, OR (95%CI): <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,62 do 1,61 [wszystkie NS]; brak przypadków w badaniach dla TOFA i RTX; ○ TOFA 5: nd.; TOFA 10: nd.; TOFA: nd. [0 przypadków]; ○ bDMARDs: od 0,62 do 1,61 [wszystkie NS]. <p>Wyniki oceny bezwzględnej częstości nowotworów złośliwych w metaanalizach badań LTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nowotwory złośliwe ogółem, IR (95%CI) / 100 P-Y: <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,78 (0,41; 1,27) do 1,78 (0,77; 3,18); ○ TOFA 5: 1,65 (1,17; 2,21); TOFA 10: 1,75 (1,54; 1,98); TOFA: 1,78 (1,50; 2,07); ○ bDMARDs: od 0,78 (0,41; 1,27) do 1,78 (0,77; 3,18); ● guzy łagodne, IR (95%CI) / 100 P-Y: <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,59 (0,42; 0,75) do 0,88 (0,56; 1,26); ○ TOFA 5: 0,88 (0,56; 1,26); TOFA 10: 0,69 (0,48-0,92); TOFA: 0,74 (0,57; 0,93); ○ bDMARDs: od 0,59 (0,42; 0,75) do 0,86 (0,72; 0,99); ● nowotwory krwi i układu chłonnego, IR (95%CI) / 100 P-Y: <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,08 (0,04; 0,19) do 0,26 (0,14; 0,41); ○ TOFA 5: 0,15 (0,08; 0,27); TOFA 10: 0,14 (0,08; 0,23); TOFA: 0,13 (0,08; 0,19); ○ bDMARDs: od 0,08 (0,04; 0,19) do 0,26 (0,14; 0,41); ● NMSC, IR (95%CI) / 100 P-Y: <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,14 (0,05; 0,47) do 0,82 (0,51; 1,21); brak przypadków w badaniach dla CER; ○ TOFA 5: 0,64 (0,37; 0,96); TOFA 10: 0,82 (0,51; 1,21); TOFA: 0,72 (0,49; 1,01); ○ bDMARDs: od 0,14 (0,05; 0,47) do 0,72 (0,54; 0,93); brak przypadków w badaniach dla CER; ● czerniak, IR (95%CI) / 100 P-Y: <ul style="list-style-type: none"> ○ wartości dla wszystkich interwencji w zakresie od 0,02 (0,008; 0,05) do 0,14 (0,02; 0,34); brak przypadków w badaniach dla CER, GOL i INF; ○ TOFA 5: 0,08 (0,02; 0,15); TOFA 10: 0,10 (0,05; 0,17); TOFA: 0,08 (0,04; 0,13); ○ bDMARDs: od 0,02 (0,008; 0,05) do 0,14 (0,02; 0,34); brak przypadków w badaniach dla 	

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa TOFA	Wnioski dotyczące TOFA
<p>Tarp 2017 <u>Cel:</u> ocena różnic w ryzyku ciężkich działań niepożądanych związanym ze stosowaniem aktualnie zatwierdzonych do stosowania, biologicznych i syntetycznych celowanych DMARDs w RZS <u>Finansowanie:</u> The Oak Foundation, Ministerstwo Zdrowia Danii</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> PS z metaanalizą sieciową (OR, R_{tR}) – porównania pośrednie pomiędzy wszystkimi ocenianymi bDMARDs i TOFA <u>Wyszukiwanie:</u> CENTRAL, Medline, Embase i in. (do 16.12.2014); publikacje i dane niepublikowane, w j. ang. <u>Oceniana interwencja:</u> b/tsDMARDs zarejestrowane przez EMA/FDA (ABA†, ADA, ANA†, CER, ETN, GOL, INF, RTX, TOC, TOFA), podawane w postaci zatwierdzonej do stosowania, jako <i>add-on</i> do csDMARD lub w monoterapii <u>Komparator:</u> oceniane interwencje porównywano pomiędzy sobą i do interwencji bez b/tsDMARD; do sieci włącznie badania z dowolną grupą kontrolną, z wyjątkiem badań porównujących wyłącznie różne dawki leku <u>Populacja:</u> RZS (wg kryteriów ACR lub wczesne RZS) <u>Typy badań:</u> RCT <u>Oceniane AEs:</u> SAE, zgony <u>Punktacja AMSTAR:</u> 8/11 <u>Badania włączone:</u> TOFA: 12; ADA: 23; CER: 11; ETN: 20; GOL: 8; INF: 11; RTX: 7; TOC: 18</p>	<p>CER, GOL i INF. Wyniki metaanalizy sieciowej oceniającej ryzyko SAE, R_{tR} (95%CI): • istotnie wyższe ryzyko: ○ CER: CER vs ADA [1,36 (1,02; 1,81)]; CER vs ETN [1,60 (1,18; 2,17)]; CER vs GOL [1,45 (1,00; 2,08)]; CER vs RTX [1,63 (1,16; 2,30)]; CER vs TOFA [1,44 (1,03; 2,02)]; CER vs brak b/tsDMARD [1,45 (1,13; 1,87)]; ale wyniki metaanalizy w parach (<i>pairwise meta-analysis</i>; względem interwencji bez b/tsDMARD ale z tym samym leczeniem współistniejącym) wykazały, że CER nie zwiększa istotnie ryzyka SAE; analiza wrażliwości wskazywała, że CER w monoterapii zwiększa istotnie ryzyko SAE vs ETN i TOFA, a w skojarzeniu z csDMARD – vs RTX, ETN i csDMARD; ○ TOC: TOC vs ETA [1,31 (1,04; 1,67)]; TOC vs RTX [1,34 (1,01; 1,78)]; ○ powyższe różnice nie występowały w analizie wrażliwości, do której włączono tylko badania długoterminowe. • wyniki dla TOFA: ○ istotnie niższe ryzyko vs CER [0,69 (0,53; 0,88)]*; porównania z pozostałymi bDMARDs i z interwencją bez b/tsDMARDs – różnice NS; ○ w analizie wrażliwości: TOFA 5 w monoterapii istotnie niższe ryzyko SAE vs ADA, TOC, brak DMARD i TOC+csDMARD; ○ nie stwierdzono zależności ryzyka SAE od dawki TOFA. Wyniki oceny ryzyka zgonu (R_{tR}, OR): TOFA vs: PBO/MTX, ADA, CER, ETA, GOL, INF, RTX, TOC – wszystkie różnice NS.</p>	<p>Pomimo niskiej wiarygodności oszacowań, przeprowadzone analizy wskazują, że leczenie certolizumabem, a także prawdopodobnie tocilizumabem, związane jest z wyższym ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych niż inne b/tsDMARDs – jeżeli leki te są stosowane w skojarzeniu z csDMARDs (w badaniach trwających do 6 mies.).</p>
<p>Strand 2015 <u>Cel:</u> ocena ryzyka ciężkich zakażeń w programie klinicznym RZS w kontekście ryzyka związanego ze stosowaniem innych interwencji <u>Finansowanie:</u> Pfizer</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> PS z metaanalizą współczynników IR i metaanalizą ryzyka AEs (RR, RD) – wyłącznie porównania bezpośrednie względem komparatorów w badaniach klinicznych; porównanie TOFA vs bDMARDs - jakościowe <u>Wyszukiwanie:</u> Medline, Embase, Biosis (do 10.2013), badania opublikowane oraz submitse do FDA i raporty EPAR <u>Oceniana interwencja:</u> TOFA (5 i 10 mg BID), ABA†, TNFi (ADA, CER, ETN, GOL, INF), RTX, TOC <u>Komparator:</u> PBO (pacjenci nieodpowiadający na DMARDs) i MTX (pacjenci nieleczeni wcześniej MTX) <u>Populacja:</u> RZS, o aktywności umiarkowanej do ciężkiej</p>	<p>Oszacowane wartości IR (95%CI) / 100 P-Y dla ciężkich zakażeń: • TOFA 5: RCTs III fazy – 3,02 (2,25; 4,05); LTE – 2,50 (2,05; 3,04); metaanaliza – 2,83 (1,57; 5,08); • TOFA 10: RCTs III fazy – 3,00 (2,24; 4,02); LTE – 3,19 (2,74; 3,72); metaanaliza – 2,31 (1,21; 4,41); • bDMARDs: RTX – 3,72 (2,99; 4,62); TOC – 5,45 (4,26; 6,96); TNFi – 4,90 (4,41; 5,44); bDMARDs w monoterapii - 5,34 (1,75; 16,3). Wyniki oceny ryzyka ciężkich zakażeń w populacji pacjentów, u których nie uzyskano właściwej odpowiedzi na DMARDs (vs placebo): • TOFA 5: RR=2,21 (95%CI: 0,60; 8,14) i RD=0,38% (-0,24%; 0,99%) w badaniach III fazy [NS]; • TOFA 10: RR=2,02 (95%CI: 0,56; 7,28) i RD=0,40% (95%CI: -0,22%; 1,02%) w badaniach III fazy [NS]; • interwencje opcjonalne: ○ bDMARDs ogółem: zakres wartości RR od 0,83 do 2,27, zakres wartości RD od -0,52% do</p>	<p>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują, że w badaniach interwencyjnych przeprowadzonych w populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności częstości ciężkich zakażeń wśród leczonych tofacytynibem pozostają w zakresie wartości raportowanych dla biologicznych DMARDs.</p>

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa TOFA	Wnioski dotyczące TOFA
	<p><u>Typy badań:</u> RCT i LTE</p> <p><u>Oceniane AEs:</u> ciężkie zakażenie (wymagające hospitalizacji i/lub antybiotyków pozajelitowo)</p> <p><u>Punktacja AMSTAR:</u> 10/11</p> <p><u>Badania włączone:</u> TOFA: 13 (11 RCTs i 2 LTE; wykorzystano połączone dane z poziomu pacjenta oraz metaanalizę wyników opublikowanych); TNFi: 57; RTX: 8; TOC: 13</p>	<p>1,96% [wzrost ryzyka dla TOC i CER, pozostałe – NS];</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ TNFi: RR=1,5 (95%CI: 1,00; 2,25), RD=0,94% (95%CI: 0,25%; 1,63%) [wyniki niejednoznaczne]; ○ TOC: RR=1,82 (95%CI: 1,22; 2,73), RD=1,51% (95%CI: 0,68%; 2,33%) [wyniki istotnie]; ○ RTX: RR=1,01 (95%CI: 0,46; 2,22), RD=-0,42% (95%CI: -1,63%; 0,79%) [wyniki NS]; <p>Wyniki oceny ryzyka ciężkich zakażeń w populacji pacjentów leczonych w monoterapii i u których nie stosowano wcześniej MTX (vs MTX):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TOFA 5: RR=1,10 (95%CI: 0,39; 3,11), RD=0,26% (95%CI: -2,63%; 3,15%) [wyniki NS]; ● TOFA 10: RR=0,75 (95%CI: 0,25; 2,26), RD=-0,67% (95%CI: -3,38%; 2,03%) [wyniki NS]; ● interwencje opcjonalne: <ul style="list-style-type: none"> ○ bDMARDs ogółem: zakres wartości RR od 0,46 do 2,8, a zakres wartości RD od -2,78% do 3,70% [istotnie wzrost ryzyka dla INF, pozostałe – NS]; ○ TNFi: RR=1,24 (95%CI: 0,87; 1,77), RD=0,65 % (95%CI: -0,33%; 1,63%) [wyniki NS]; ○ TOC: RR=1,97 (95%CI: 0,36; 10,68), RD=0,68% (95%CI: -0,98%; 2,35%) [wyniki NS]; ○ RTX: RR=0,46 (95%CI: 0,18; 1,20), RD=-2,78% (95%CI: -6,09%; 0,54%) [wyniki NS]. 	
<p>Souto 2015</p> <p><u>Cel:</u> ocena wpływu bDMARDs i tofacytynibu na profil stężeń lipidów u chorych na przewlekłe zapalenie stawów</p> <p><u>Finansowanie:</u> Spanish Foundation of Rheumatology, Pfizer</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> PS z metaanalizą, wyłącznie porównania bezpośrednie względem komparatorów w badaniach klinicznych (OR, WMD)</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> Medline, Embase, Cochrane Library i in. (do 07.2013); publikacje i doniesienia konferencyjne w j. ang., dokumenty FDA</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> INF, ADA, GOL, CER, ETN, ABA†, RTX, TOC, TOFA; leczenie przez ≥12 tyg.</p> <p><u>Komparator:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Populacja:</u> dorośli z RZS, ZZSK lub ŁZS++</p> <p><u>Typy badań:</u> RCTs z grupą kontrolną</p> <p><u>Oceniane AEs:</u> TC, LDL-C, HDL-C, TG (ocena w 12 lub 24 tyg.)</p> <p><u>Punktacja AMSTAR:</u> 6/11</p> <p><u>Badania włączone:</u> RZS: 25 (21 publikacji, 2 abstrakty, 2 dokumenty FDA), w tym: TOFA - 7; TNFi – 12; TOC – 6; nie odnaleziono poszukiwanych danych dla RTX</p>	<p>Wyniki metaanaliz (oceniane leki vs grupy kontrolne w RCTs):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hipercholesterolemia (TC >240 mg/dl): istotnie zwiększenie szansy dla TOC [OR=4,64 (95%CI: 2,71; 7,95)]; NS dla TOFA, TOFA 5, TOFA 10 i TNFi; ● HDL-C >60 mg/dl: istotnie zwiększenie szansy dla TOC [OR=2,25 (95%CI: 1,14; 4,44)]; ● Wzrost średniego stężenia HDL-C: NS dla TNFi; ● Procentowy wzrost średniego stężenia HDL-C [mg/dl]: istotnie wzrost dla TOFA 5 [WMD=13,00 (95%CI: 12,08; 13,93) p.p.] i TOFA 10 [WMD=15,21 (95%CI: 13,28; 17,14) p.p.]; pozostałe leki – NS; ● LDL-C >130 mg/dl: istotnie zwiększenie szansy dla TOC [OR=4,80 (95%CI: 3,27; 7,05)]; TOFA [OR=9,49 (95%CI: 3,84; 23,48)]; TOFA 5 [OR=7,49 (95%CI: 2,95; 19,02)] i TOFA 10 [OR=11,59 (95%CI: 4,61; 29,14)]; ● Wzrost średniego stężenia LDL-C: NS dla TNFi; ● Procentowy wzrost średniego stężenia LDL-C [mg/dl]: istotnie wzrost dla TOFA 5 [WMD=11,20 (95%CI: 10,08; 12,32) p.p.] i TOFA 10 [WMD=15,42 (95%CI: 11,77; 19,06) p.p.]; ● Hipertrójglicerydemia: brak istotnie różnic dla TOFA 5 i TOFA 10. 	<ul style="list-style-type: none"> ● umiarkowane zmiany stężeń lipidów są obserwowane u chorych na RZS leczonych toczilizumabem i tofacytynibem, natomiast nie są obserwowane u chorych leczonych inhibitorami TNF; ● dane dotyczące wpływu leczenia rytuksymabem na profil stężeń lipidów nie są dostępne; ● nie zostało jeszcze wyjaśnione, czy obserwowane zmiany są związane z kontrolą procesu zapalnego, czy są niezależne od mechanizmu działania leków; zasadniczo zmniejszenie zapalenia nie wyjaśnia całkowicie obserwowanych zmian; ● ocenie powinny zostać poddane długofalowe następstwa w odniesieniu do ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w analizowanej populacji chorych.

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa TOFA	Wnioski dotyczące TOFA
<p>Souto 2014 Cel: ocena ryzyka aktywnej gruźlicy w chorobach zapalnych immunologicznie zależnych (IMID), u chorych leczonych bDMARD lub tofacytynibem oraz związku częstotliwości aktywnej gruźlicy ze stosowanym leczeniem, rozpoznaniem IMID i miejscem prowadzenia badania pierwotnego Finansowanie: bd.</p>	<p>Typ syntezy: PS z metaanalizą, wyłącznie porównania bezpośrednie względem komparatorów w badaniach klinicznych (OR) Wyszukiwanie: Medline, Embase, Cochrane i in. (do 01.2013), publikacje w j. ang. Oceniana interwencja: INF, ADA, GOL, CER, ETN, ABA†, RTX, TOC, UST†, TOFA Komparator: „kontrola” (leczenie bez bDMARD/TOFA) Populacja: RZS, ZZSK††, ŁZS††, łuszczycy††, wrzodziejące zapalenie jelita grubego††, choroba Leśniewskiego-Crohna††; do metaanalizy RCTs nie włączano pacjentów wcześniej leczonych bDMARDs Typy badań: (1) RCT z grupą kontrolną, leczenie przez ≥12 tyg.; (2) LTE Oceniane AEs: aktywna gruźlica Punktacja AMSTAR: 7/11 Badania włączone: 100 RCT (w tym RZS: 55, w tym TOFA: 5) spełniło kryteria włączenia do PS, ale tylko 19 – do metaanalizy (w 81 RCT nie odnotowano przypadków gruźlicy); TOFA w RZS w metaanalizie: 0 RCTs (ocenił AE nie wystąpiły) i 1 dokument zawierający dane z połączonych badań LTE (dokument złożony do FDA)</p>	<p>Ocena ryzyka aktywnej gruźlicy u leczonych bDMARD/TOFA w całej populacji IMID na podstawie metaanalizy badań RCT (vs interwencja kontrolna bez bDMARD/TOFA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba przypadków gruźlicy w całej populacji IMID: INF – 14/3158; CER – 10/ 1275, ETN – 2/658, ADA – 4/598, GOL – 1/477, RTX – 0, TOC – 0, TOFA – 0; • metaanaliza możliwa tylko dla TNFi; OR=1,92 (95%CI 0,91; 4,03) [NS]; • w populacji RZS: OR=1,87 (95%CI: 0,76; 4,60) [NS]; • RCT prowadzone w regionach o niskiej zapadalności na gruźlicę: OR=1,89 (95%CI: 0,52; 6,90) [NS]; • RCT prowadzone w regionach o wysokiej zapadalności na gruźlicę⁵: OR=2,27 (95%CI: 0,76; 6,78) [NS]. <p>Ocena ryzyka aktywnej gruźlicy u leczonych bDMARD/TOFA w populacji RZS na podstawie metaanalizy badań LTE; IR (95% CI) [/100 000 P-Y]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bDMARDs/TOFA ogółem: 136,8 (78,4; 211,4); • TOFA: 169,04 (90,00; 300,00); regiony o wysokiej zapadalności na gruźlicę⁵ – 781; regiony o umiarkowanej zapadalności – 36; regiony o niskiej zapadalności – 37; • interwencje opcjonalne: TNFi łącznie – 225,4 (125,9; 353,6); przeciwciała monoklonalne łącznie – 307,7 (184,8; 454,9); INF – 654,6 (193,4; 1374,2); CER – 474,3 (350,0; 640,0); GOL – 254,8 (70,2; 546,6); ADA – 193,48 (55,21; 409,04); ETN – 67,5 (12,1; 163,9). 	<ul style="list-style-type: none"> • badania RCT nie są wystarczająco czułym narzędziem oceny ryzyka reaktywacji utajonego zakażenia gruźliczego; • poszczególne leki (bDMARDs/TOFA) i regionalna zapadalność na gruźlicę w populacji ogólnej są związane z inną częstością przypadków aktywnej gruźlicy; • w badaniach LTE współczynnik zapadalności na gruźlicę był wysoki dla wszystkich bDMARDs/TOFA, z wyjątkiem RTX; współczynniki zapadalności u leczonych TOFA były porównywalne do leczonych TNFi, a wyższe od pozostałych DMARDs (TOC, RTX); niemniej dane dla GOL, CER, TOC, RTX i TOFA były bardzo ograniczone; • zapadalność była wyższa u chorych na RZS w porównaniu z innymi IMID oraz związana z zapadalnością regionalną; u pacjentów leczonych CER, TOC i TOFA większa liczba przypadków gruźlicy występowała na obszarach o wysokiej zapadalności w populacji ogólnej⁵; • w praktyce klinicznej powinno się brać pod uwagę możliwość wdrożenia interwencji zapobiegających reaktywacji utajonego zakażenia gruźliczego (np. izoniazyd), na podstawie stosunku korzyści do ryzyka u indywidualnych pacjentów.
<p>Salgado 2014 Cel: ocena AEs zgłaszanych u pacjentów z RZS leczonych inhibitorami kinazy białkowej (PKi) oraz identyfikacja AEs powiązanych z określonymi rodzajami PKi i określonymi cząsteczkami</p>	<p>Typ syntezy: PS z metaanalizą, wyłącznie porównania bezpośrednie względem komparatorów w badaniach klinicznych (RR); ocena na podstawie współczynników zapadalności (IR i SIR; IRR); ocena zależności od dawki Wyszukiwanie: Medline, Embase, Cochrane Library (2000-31.10.2012) i wybrane konferencje; publikacje i doniesienia konferencyjne w j. ang. Oceniana interwencja: PKi oceniane w badaniach klinicznych w RZS†, w tym TOFA (bez względu na dawkę) Komparator: nie zdefiniowano</p>	<p>Ocena na podstawie współczynników zapadalności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • współczynniki IR były wyższe u leczonych TOFA niż w grupach kontrolnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ bóle głowy; IRR=2,90 (95%CI: 1,48; 6,48), aIRR=2,19 (95%CI: 1,09; 4,37); ○ podwyższenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi; IRR=4,77 (95%CI: 1,58; 23,58), aIRR=4,57 (95%CI: 1,49; 13,98); ○ hipercholesterolemia; IRR=2,42 (1,45; 4,33), aIRR=1,91 (95%CI: 1,15; 3,18); • zakażenia oportunistyczne (ZO): IR=0,43 (95%CI: 0,254; 0,673) / 100 P-Y w fazach LTE; • gruźlica: odnotowano 12 przypadków w grupach TOFA vs 0 w grupach komparatorów; IR=0,113 (95%CI: 0,047; 0,272) / 100 P-Y (z czego 11 przypadków w krajach o wysokiej zapadalności w populacji ogólnej); • półpasiec: IR=4,315 (95%CI: 3,845; 4,844) / 100 P-Y w badaniach III/III fazy i LTE; • nowotwory (z wyłączeniem NMSC): współczynnik SIR nie przewyższał oczekiwanego 	<ul style="list-style-type: none"> • częstość ciężkich zakażeń i nowotworów złośliwych u chorych leczonych PKi nie różni się od częstości wśród chorych leczonych lekami biologicznymi; • PKi charakteryzują się specyficznym profilem bezpieczeństwa, związanym z mechanizmem działania, w niektórych przypadkach zależnym od dawki; • u chorych leczonych tofacytynibem częstość hipercholesterolemii była istotnie wyższa niż w grupach kontrolnych, a efekt był zależny od dawki; ogółem analizowane dane dotyczące PKi wskazują, że hipercholesterolemię może powo-

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa TOFA	Wnioski dotyczące TOFA
<p>Finansowanie: stypendia: Hiszpania, <i>Instituto de Salud Carlos III</i></p>	<p>Populacja: RZS i choroby o zbliżonym stopniu współchorobowości, osoby zdrowe</p> <p>Typy badań: badania interwencyjne z lub bez komparatora >10 pacjentów, > 2 tyg. obserwacji, podające częstości AEs</p> <p>Oceniane AEs: AE ogółem i poszczególne, SAE, zgon, przerwanie leczenia z powodu AE</p> <p>Punktacja AMSTAR: 8/11</p> <p>Badania włączone: TOFA: 15, w tym 1 analiza na łącznej populacji pacjentów (dokument przedłożony w FDA)</p>	<p>w ocenianej populacji; dla TOFA wynosił 1,18 (95%CI: 0,91; 1,51), a dla bDMARDs od 0,9 do 1,1;</p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze przyczyny zgonu w badaniach III fazy i LTE dla TOFA: zakażenia i nowotwory złośliwe. <p>Wyniki metaanalizy TOFA vs komparatory w badaniach klinicznych (RR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak istotnie różnic: zgon, SAE, przerwanie leczenia z powodu AE, zawroty głowy, wysypka, hipertransaminazemia, nadciśnienie, nudności, biegunka, bóle głowy, podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi, niedokrwistość, obrzęk, neutropenia, ZO, ciężkie zakażenia; • istotnie zwiększenie ryzyka: hipercholesterolemia, RR=1,70 (95%CI: 1,10; 2,63). <p>Ocena zależności ryzyka AEs od dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyższy IR dla TOFA 10 vs 5 mg: <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi; IRR=3,51 (95%CI: 1,10; 14,63), aIRR=3,49 (95%CI: 1,15; 10,61); ○ hipercholesterolemia; IRR=2,93 (95%CI: 1,11; 9,00), aIRR=2,88 (95%CI: 1,15; 7,25); • istotnie zwiększenie ryzyka w metaanalizie dla TOFA 5: biegunka; RR=3,08 (95%CI: 1,33; 7,06) [vs 1,63 (95%CI: 0,66; 4,04) dla TOFA 10]. • istotnie zwiększenie ryzyka w metaanalizie dla TOFA 10: <ul style="list-style-type: none"> ○ nudności; RR=2,70 (95%CI: 1,05; 6,90) [vs 2,04 (95%CI: 0,77; 5,40) dla TOFA 5]; ○ hipercholesterolemia; RR=5,33(95%CI: 1,22; 23,55) [vs 3,28 (95%CI: 0,73; 14,79) dla TOFA 5]. 	<p>dawać blokada IL-6, powodowana przez inhibitory JAK;</p> <ul style="list-style-type: none"> • u leczonych tofacytynibem częściej dochodziło do podwyższenia stężenia kinazy kreatynowej we krwi; ogółem analizowane dane dotyczące PKI wskazują, że blokada JAK2 może powodować łagodne uszkodzenie nerek.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† w tabeli pominięto dane dotyczące interwencji innych niż tofacytynib i nie stanowiących komparatorów w analizie własnej;

†† w tabeli pominięto dane dotyczące populacji innych niż RZS;

^ w analizach z podziałem na dawki TOFA pacjentów uwzględniano w grupie TOFA 5 jeżeli średnia dawka TOFA przyjęta w ramach badania była nie wyższa niż 7,5 mg dwa razy dziennie, a w grupie TOFA 10 – jeżeli średnia dawka TOFA przyjęta w ramach badania była wyższa niż 7,5 mg dwa razy dziennie;

^^ nie przeprowadzono analizy w subpopulacjach TOFA 5 i TOFA 10 ze względu na niewystarczające dane;

§ za kraje o wysokiej zapadalności na gruźlicę uznawano kraje o IR ≥ 40/100 000.

W metaanalizie sieciowej umożliwiającej statystyczne porównanie TOFA względem bDMARDs stanowiących właściwe komparatory (*Tarp 2017*) wykazano, że leczenie tofacetynybem związane jest z istotnie statystycznie niższym ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) niż certolizumab [RtR = 0,69 (95% CI: 0,53; 0,88)], a analiza wrażliwości wskazywała także na istotnie niższe ryzyko SAE u leczonych tofacetynybem 5 mg w monoterapii w porównaniu do adalimumabu w monoterapii oraz tocilizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z csDMARD. Opisywane efekty nie były zależne od dawki tofacetynybu. Analiza ryzyka zgonu nie wykazała istotnych różnic pomiędzy TOFA a jakimkolwiek bDMARD. Ponadto stwierdzono, że leczenie tocilizumabem związane jest z istotnie wyższym ryzykiem SAE niż etanercept i rytuksymab. Analiza wrażliwości wykazała, że opisane różnice pomiędzy TOFA i poszczególnymi bDMARDs ograniczone były do badań o krótkim okresie obserwacji (do 6 mies.).

W pozostałych badaniach wtórnych oceniających bezpieczeństwo tofacetynybu nie stwierdzono, aby stosowanie ocenianej terapii u chorych na RZS było związane z istotnym statystycznie zwiększeniem, (względem leczenia podstawowego – bez udziału TOFA lub bDMARD), ryzyka:

- zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu AE;
- zakażeń oportunistycznych, zakażeń ciężkich i gruźlicy;
- nowotworów złośliwych – ogółem, guzów litych, nowotworów krwi i układu chłonnego, NMSC i czerniaka;
- zawrotów głowy, wysypki, nudności, biegunki, obrzęku;
- nadciśnienia tętniczego, hipertrójglicydemii i hipertransaminazemii;
- niedokrwistości i neutropenii.

Przeprowadzone analizy wskazują natomiast na zwiększenie u leczonych tofacetynybem, względem leczenia podstawowego (bez udziału TOFA lub bDMARD), ryzyka wzrostu stężenia LDL-C do wartości > 130 mg/dl (efekt silniejszy dla TOFA 10; *Souto 2015*). U leczonych tofacetynybem istotny statystycznie był również średni procentowy wzrost stężenia cholesterolu LDL (efekt silniejszy dla dawki 10 mg), przy czym wzrostowi stężenia LDL-C towarzyszył istotny wzrost procentowy średniego stężenia HDL-C (*Souto 2015*). Ponadto w innej pracy stwierdzono istotny wzrost ryzyka hipercholesterolemii – efekt był silniejszy dla dawki TOFA 10 (*Salgado 2014*). Jednocześnie metaanalizy przeprowadzone w badaniu *Souto 2015* wskazywały, że istotny wzrost ryzyka hipercholesterolemii (TC >240 mg/dl) i stężenia LDL-C > 130 mg/dl, przy jednoczesnym wzroście stężenia HDL-C towarzyszy także terapii z udziałem tocilizumabu. Istotne zmiany stężeń lipidów nie były obserwowane u chorych leczonych inhibitorami TNF, natomiast ocena ryzyka dla rytuksymabu nie była możliwa, z uwagi na brak poszukiwanych danych. Według autorów pracy *Salgado 2014* opisane zmiany stężeń cholesterolu mogą

być związane z mechanizmem działania tofacytynibu, natomiast wg autorów badania *Souto 2015* nie zostało jeszcze wyjaśnione, czy obserwowane zmiany stężeń lipidów są związane z mechanizmem działania leków, czy też z kontrolą procesu zapalnego.

Ponadto w pojedynczych badaniach wtórnych u leczonych tofacytynibem stwierdzono istotny statystycznie wzrost ryzyka (względem leczenia podstawowego) podwyższenia stężenia kinazy kreatynowej we krwi – efekt silniejszy dla TOFA 10 (*Salgado 2014*); biegunki – efekt istotny tylko dla TOFA 5 (*Salgado 2014*); nudności – efekt istotny tylko dla TOFA 10 (*Salgado 2014*) i bólu głowy (*Salgado 2014*).

W odniesieniu do względnego bezpieczeństwa leków aktualnie refundowanych w RZS stwierdzono ponadto istotny wzrost ryzyka (względem leczenia podstawowego) ciężkich zakażeń w związku z leczeniem tocilizumabem – w subpopulacji chorych, u których nie uzyskano uprzednio właściwej odpowiedzi na DMARDs (*Strand 2015*); w tej samej subpopulacji chorych ryzyko dla inhibitorów TNF było na granicy istotności statystycznej (*Strand 2015*). Stwierdzono także istotny statystycznie wzrost ryzyka ciężkich zakażeń w związku ze stosowaniem infliksymabu w subpopulacji chorych, u których nie stosowano wcześniej metotreksatu. W tej samej analizie ryzyko ciężkich zakażeń u leczonych tofacytynibem nie było istotnie zwiększone względem leczenia podstawowego i pozostawało w zakresie wartości raportowanych dla bDMARDs.

W dyskusji uzyskanych wyników autorzy prac wtórnych zwracają uwagę na ograniczoną możliwość oceny ryzyka zdarzeń rzadkich i/lub wymagających długiej ekspozycji na lek na podstawie wyłącznie badań klinicznych, zwłaszcza faz randomizowanych. W związku z tym należy również mieć na uwadze następujące, dodatkowe wyniki o charakterze jakościowym:

- współczynnik zapadalności na ciężkie zakażenia wśród leczonych tofacytynibem były porównywalne do raportowanych dla bDMARDs także dla oszacowań uzyskanych na podstawie faz LTE (*Strand 2015*);
- współczynnik zapadalności na gruźlicę oszacowany na podstawie danych z faz LTE określono jako „wysoki” dla tofacytynibu, jak i wszystkich ocenianych bDMARDs z wyjątkiem rytuksymabu, przy czym dane dostępne dla większości interwencji były ograniczone; zauważono ponadto, że leczona populacja chorych na RZS charakteryzuje się wysokim (wyższym niż u chorych na inne choroby zapalne immunologicznie zależne) ryzykiem wystąpienia gruźlicy oraz zwrócono uwagę na zależność zapadalności na gruźlicę od regionu, w którym prowadzono badanie pierwotne - u pacjentów leczonych tofacytynibem, a także certolizumabem i tocilizumabem większa liczba przypadków gruźlicy występowała na obszarach o wysokiej zapadalności

ści na tę chorobę w populacji ogólnej - tj. w których notuje się > 40 zachorowań na 100 000 mieszkańców; co więcej autorzy dodali, że metaanalizy zostały przeprowadzone tylko dla badań z TNFi, gdyż jeden przypadek gruźlicy odnotowano w próbach z abataceptem (nie stwierdzono gruźlicy w odniesieniu do innych leków biologicznych i tofacytynibu); w badaniach LTE współczynnik zapadalności na gruźlicę był wysoki dla wszystkich bDMARDs/TOFA, z wyjątkiem RTX; współczynniki zapadalności u leczonych TOFA były porównywalne do leczonych TNFi, a wyższe od pozostałych DMARDs (TOC, RTX); niemniej dane dla GOL, CER, TOC, RTX i TOFA były bardzo ograniczone (*Souto 2014*);

- w pracy *Maneiro 2017* współczynnik zapadalności na nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (NMSC) był liczbowo wyższy dla TOFA 10 w porównaniu do grup ETN, CER lub TOC, ale częstość NMSC u leczonych tofacytynibem w zarejestrowanej dawce (TOFA 5) nie odbiegała od częstości NMSC u leczonych bDMARDs; wg autorów analizy (dyskusja wyników) oszacowania zapadalności na nowotwory dla chorych leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg były porównywalne do współczynników dla bDMARDs, zarówno w badaniu własnym, jak i w ogólnej populacji chorych na RZS.

1.10. Tofacytynib vs leki biologiczne – porównanie pośrednie

1.10.1. Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Do porównania pośredniego włączono 69 badań z randomizacją prowadzonych w układzie równoległym, opisanych w 88 publikacjach (Tabela 160) umożliwiających wykonanie porównania tofacytynibu podawanego w monoterapii lub skojarzeniu z klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs) ze wszystkimi komparatorami wskazanymi w Analizie Problemu Decyzyjnego – które stanowiły leki biologiczne refundowane w Polsce w ramach programu lekowego leczenia RZS B.33 (patrz Tabela 4): adalimumab [ADA], certolizumab [CER], etanercept [ETN], golimumab [GOL], infliksymab [INF], tocilizumab [TOC], rytuksymab [RTX].

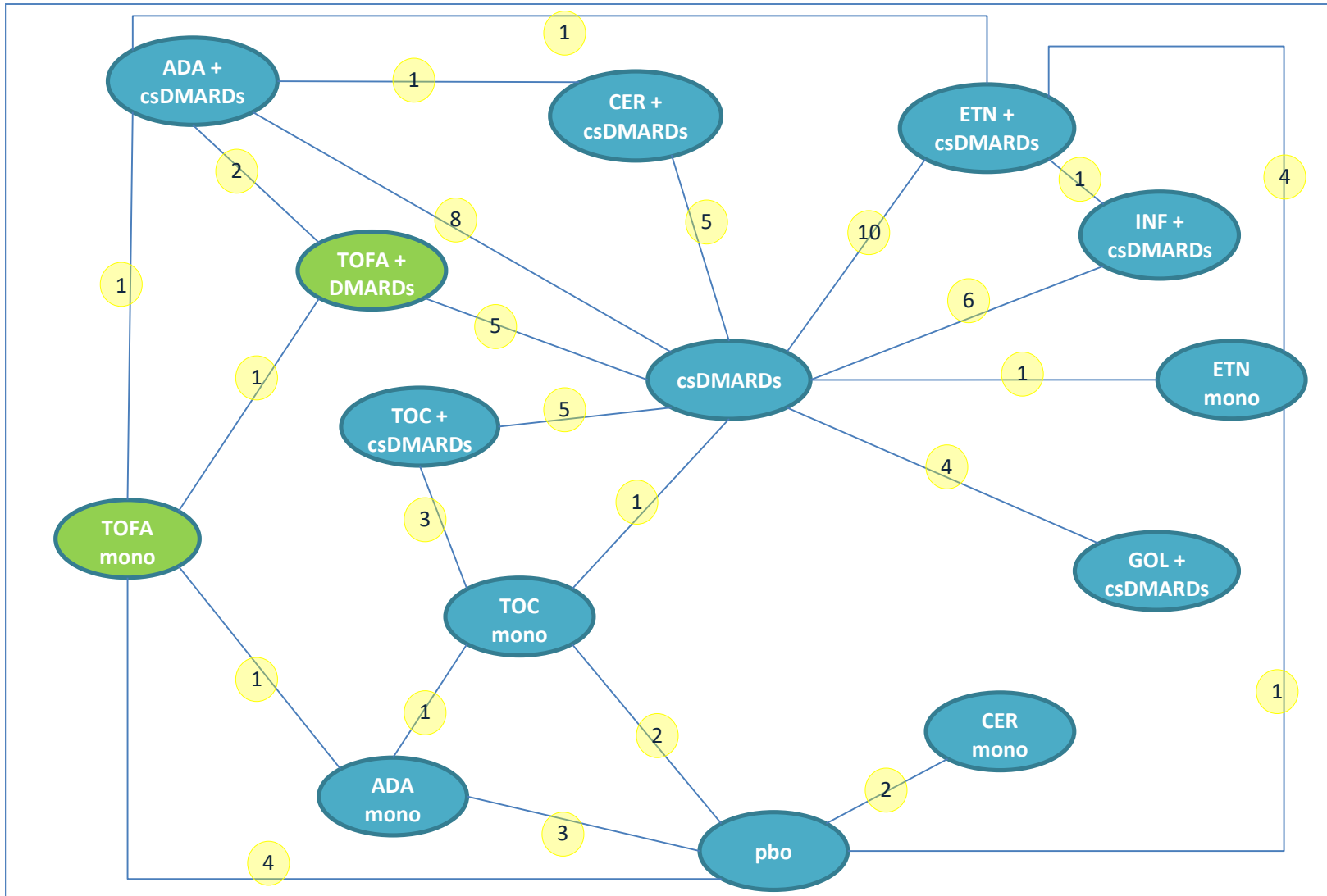
Odnalezione badania były próbami wielośrodkowymi prowadzonymi na terenie wielu krajów, większość z nich włączała pacjentów głównie z Europy i Ameryki Północnej, ale niektóre również z Azji i Ameryki Południowej. Badania były finansowane przez firmy farmaceutyczne, w kilku z nich nie podano informacji o źródłach finansowania, natomiast próby *RACAT*, *RED SEA*, *SURPRISE* i częściowo *JESMR* były finansowane ze środków publicznych.

Włączone badania można podzielić na dwie grupy, pod względem rodzaju stosowanego wcześniej leczenia, na oceniające populację:

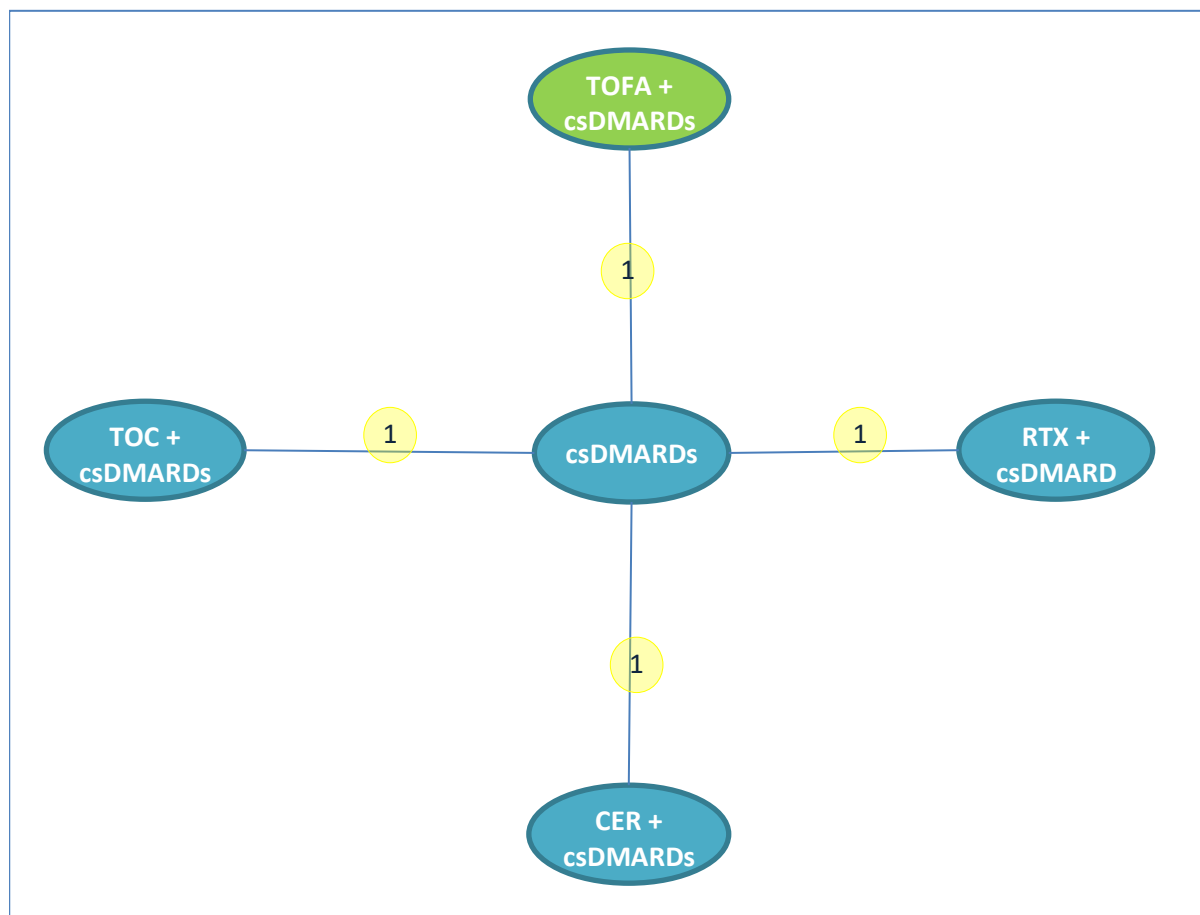
- po niepowodzeniu klasycznych DMARDs (65 badań)
- oraz po niepowodzeniu leków biologicznych: *ORAL Step*, *Schiff 2014*, *REFLEX*, *RADIATE*.

Metaanaliza sieciowa została wykonana w tak wyróżnionych populacjach. Na wykresach poniżej zaprezentowano schemat sieci porównania pośredniego. W żółtych okręgach podano liczbę badań dla danego porównania.

Wykres 105. Schemat sieci porównania pośredniego – populacja po niepowodzeniu klasycznych DMARDs.



Wykres 106. Schemat sieci porównania pośredniego – populacja po niepowodzeniu biologicznych DMARDs.



W badaniach przeważnie zakładano hipotezę wyższości (*superiority*) jednej interwencji nad drugą (leku nad placebo) w kontekście pierwszorzędowego punktu końcowego (lub punktów, jeśli były dwa pierwszorzędowe). Hipoteza niemniejszej skuteczności (*non-inferiority*) zakładana była w badaniach porównujących dwie aktywne interwencje – były to próby *ORAL Standard*, *ORAL Strategy*, *RED SEA*, a także w badaniu *RACAT*, w którym porównywano terapię ETN+MTX z terapią skojarzoną trzema csDMARDs (*triple therapy*, MTX+SSZ+HCQ). W badaniu *De Filippis 2006* nie wprowadzono formalnej hipotezy dla ocenianych leków biologicznych. W dwóch badaniach (*EXXELERATE* i *ADACTA*) porównujących leki biologiczne założono hipotezę *superiority*, odpowiednio CER i TOC nad ADA. W badaniach *ALTARA*, *RA-BEAM*, *AUGUST II*, w których oprócz uwzględnianego w niniejszej analizie leku biologicznego obecny był również inny lek (nie stanowiący komparatora w porównaniu) – hipoteza badawcza dotyczyła porównania tych dwóch leków, a wobec kontroli placebo nie formułowano żadnej hipotezy (w raporcie przyjęto hipotezę *superiority*).

Większość włączonych badań była bardzo dobrej jakości – uzyskała maksymalne 5 punktów w skali Jadad. Najczęściej punktację obniżano za brak opisu sposobu randomizacji (25 badań), brak zaślepie-

nia stosowanych interwencji był przyczyną obniżenia punktacji w 11 badaniach. Tylko jedna próba (Chen 2009) nie zawierała dokładnego opisu przepływu chorych.

W badaniach porównujących dwa leki biologiczne (z wyj. ADOCTA, w którym chorym z brakiem odpowiedzi na leczenie umożliwiono tzw. „early escape” i wprowadzenie terapii ADA + PBO) obydwie interwencje stosowane były przez cały okres trwania badania w niezmienionym schemacie. Natomiast w badaniach z kontrolą placebo/csDMARDs po określonym czasie (12 do 24 tygodni) interwencja z grupy kontrolnej była zamieniana na leczenie aktywne – badany lek, po czym kontynuowano terapię tym lekiem. W niektórych badaniach wprowadzano terapię ratunkową („rescue therapy”, od 8, 12 lub 16 tygodnia), która również polegała na zmianie terapii kontrolnej na badany lek, u chorych z niepowodzeniem leczenia (które stwierdzano w przypadku nie uzyskania poprawy w obrębie liczby obrzękniętych i bolących stawów, przeważnie 20% zmniejszenia), w niektórych dopuszczano również wprowadzenie dodatkowych csDMARDs. W badaniach, w których dalej utrzymywano zaślepienie wprowadzono terapię ratunkową u wszystkich chorych, wówczas chorzy otrzymujący placebo/csDMARDs otrzymywali badany lek, a chorzy z grupy z lekiem kontynuowali jego stosowanie (lub otrzymywali większą dawkę jeśli w badaniu była taka stosowana w innej grupie). W niniejszym raporcie wykorzystywano dane z okresu sprzed wprowadzenia terapii ratunkowej, w którym stosowano dwie różne interwencje, celem wykonania statystycznych porównań między nimi.

Tabela poniżej zawiera informacje na temat metodyki badań włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 169. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego.

Badanie (publikacja)	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/punktacja Jadad / nr NCT	Okres obserwacji dla fazy z randomizacją	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<u>TOFA vs PBO (terapia skojarzona z csDMARDs)</u>						
ORAL Step (Burmester 2013, Strand 2015)	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00960440	12 tyg.	133 vs 132	82 (13 krajów)	Pfizer
ORAL Scan (van der Heijde 2013)	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00847613	2 lata; analiza interim 1 rok (rescue therapy od 12 tyg.; od 24 tyg. PBO→TOFA)	321 vs 160	111 (Ameryka Pn i Pd, Europa, Azja i Australia)	Pfizer
ORAL Sync (Kremer 2013, Strand 2017)	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00856544	24 tyg. (PBO rescue therapy od 12 tyg.)	318 vs 159	114 (19 krajów)	Pfizer
Kremer 2012	superiority	IIA/4 (R1;B2;W1) NCT00413660	24 tyg. (PBO rescue therapy od 12 tyg.)	71 vs 69	72 (USA, Europa, Ameryka łacińska)	Pfizer
Tanaka 2011	superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	12 tyg.	28 vs 28	19 (Japonia)	Pfizer

Badanie (publikacja)	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/punktacja Jadad / nr NCT	Okres obserwacji dla fazy z randomizacją	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
NCT00603512						
<u>TOFA vs ADA</u> (w monoterapii lub skojarzeniu z MTX)						
ORAL Standard (Strand 2016, van Vollenhoven 2012)	non-inferiority	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00853385	12 mies. (PBO rescue therapy od 12 tyg.)	204 vs 204 vs 108 (TOFA + MTX vs ADA + MTX vs MTX)	115 (międzynarodowe)	Pfizer
ORAL Strategy (Fleischmann 2017)	non-inferiority	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT02187055	12 mies.	376 vs 384 vs 386 (TOFA + MTX vs TOFA vs ADA + MTX)	194 (25 krajów)	Pfizer
<u>TOFA mono vs PBO</u>						
Fleischmann 2012	superiority	IIA/4 (R1;B2;W1) NCT00550446	24 tyg. (PBO rescue therapy od 12 tyg.; ADA 12 tyg.→TOFA)	49 vs 59 vs 53 (TOFA vs PBO vs ADA)	63 (USA, Europa, Ameryka łacińska, Korea Pd)	Pfizer
Kremer 2009 (Kremer 2009, Coombs 2010)	superiority	IIA/4 (R1;B2;W1) NCT00147498	6 tyg. + 6 tyg. obserwacji	61 vs 65	60 (11 krajów)	Pfizer
ORAL Solo (Fleischmann 2012a, Strand 2015a)	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00814307	12 tyg.	243 vs 122	94 (międzynarodowe)	Pfizer
Tanaka 2015	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00687193	12 tyg.	52 vs 52	47 (Japonia)	Pfizer
<u>ETN vs PBO</u> (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)						
Moreland 1999	superiority	IIA/5 (R2; B2; W1)	26 tyg.	78 vs 80	13 (Ameryka Pn)	Immunex Corporation
Takeuchi 2013	superiority	IIA/5 (R2; B2; W1) NCT00445770	52 tyg.	182 vs 176	40 (Japonia)	Wyeth
Hobbs 2015	superiority	IIA/5 (R2; B2; W1) NCT01313208	12 tyg.	106 vs 104	35 (USA i Kanada)	Immunex
APPEAL (Bae 2013, Kim 2012)	superiority	IIA/3 (R2; B0; W1)	16 tyg.	197 vs 103	wieloośrodkowe	Wyeth Research
Combe 2006 (Combe 2006, Combe 2009)	superiority	IIA/5 (R2; B2; W1)	24 tyg.	101 vs 103 vs 50 (ETN+SSZ vs ETN vs SSZ)	wieloośrodkowe (Europa, Australia)	Wyeth Research
ESCAPE (Gerlag 2010)	superiority	IIA/3 (R2; B0; W1) NCT00713544	12 tyg.	75 vs 65	61 (14 krajów)	AstraZeneca Pharmaceuticals
TEMPO (van der Heijde 2006, van der Heijde 2007, Klareskog 2004)	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	156 tyg.	231 vs 223 vs 228 (ETN+MTX vs ETN vs MTX)	wieloośrodkowe	Wyeth Pharmaceuticals
Machado 2014	superiority	IIA/3 (R2; B0; W1) NCT00848354	24 tyg.	281 vs 142	30 (5 krajów, Ameryka Łac.)	Wyeth
RACAT (O'Dell 2013)	noninferiority	IIA/4 (R1;B2;W1) NCT00405275	48 tyg. (rescue therapy od 24 tyg.: zmiana na przeciwną inter-	175 vs 178	36 (USA, Kanada)	finansowane ze środków publicznych

Badanie (publikacja)	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/punktacja Jadad / nr NCT	Okres obserwacji dla fazy z randomizacją wencję)	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
Weinblatt 1999	superiority	IIA/4 (R1;B2;W1)	24 tyg.	59 vs 30	bd.	Immunex Corporation
ENCOURAGE (Yamanaka 2016a)	superiority	IIA/2 (R1;B0;W1)	52 tyg.	161 vs 30	wieloośrodkowe (Japonia, Korea)	TAK i CMIC
Lan 2004	superiority	IIA/4 (R1;B2;W1)	12 tyg.	29 vs 29	1 (Tajwan)	Wyeth-Ayerst
<u>ETN+MTX vs ETN</u>						
JESMR (Kameda 2010, Kameda 2011)	superiority	IIA/3 (R2;B0;W1) NCT00688103	24 tyg.	75 vs 71	45 (Japonia)	ACRO, Japonia i grant Ministra Zdrowia
ADORE (van Riel 2006, van Riel 2008)	superiority	IIA/2 (R1;B0;W1)	16 tyg.	155 vs 160	60 (8 krajów)	Wyeth Research
<u>ETN vs INE (terapia skojarzona z MTX)</u>						
De Filippis 2006	bd.	IIA/2 (R1;B0;W1)	54 tyg.	16 vs 16	1 (Włochy)	bd.
<u>ADA vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)</u>						
CHANGE (Miyasaka 2008)	superiority	IIA/4 (R1;B2;W1)	24 tyg. (rescue therapy od 8 tyg. [^])	91 vs 87	68 (Japonia)	Abbott Japan Co., Ltd.
van de Putte 2004	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	26 tyg. (rescue therapy od 8 tyg. [^])	113 vs 110	52 (Australia, Europa, Kanada)	Abbott GmbH & Co KG, Abbott Laboratories
Chen 2009	superiority	IIA/3 (R1;B2;W0)	12 tyg.	35 vs 12	1 (Tajwan)	bd.
STAR (Furst 2003)	superiority	IIA/4 (R1;B2;W1)	24 tyg. (rescue therapy od 12 tyg. [#])	318 vs 318	69 (USA, Kanada)	Abbott Laboratories
ALTARA (Kennedy 2014)	superiority	IIA/3 (R2; B0; W1) NCT01225393	12 tyg.	85 vs 44	47 (10 krajów; USA, Europa, Ameryka Łac.)	Genentech, Inc
DE019 (Keystone 2004)	superiority	IIA/4 (R1;B2;W1)	52 tyg. (rescue therapy od 16 tyg. [#])	207 vs 200	89 (USA, Kanada)	Abbott Laboratories
Kim 2007	superiority	IIA/4 (R1;B2;W1)	24 tyg. (rescue therapy od 18 tyg.)	65 vs 63	6 (Korea Południowa)	Abbott Laboratories
RA-BEAM (Taylor 2017)	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT01710358	24 tyg. (rescue therapy od 16 tyg.)	330 vs 488	281 (26 krajów)	Eli Lilly i Incyte
ARMADA (Weinblatt 2003)	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	24 tyg. (rescue therapy od 16 tyg.)	67 vs 62	35 (USA, Kanada)	Abbott Laboratories, Knoll Pharmaceuticals
AUGUST II (van Vollenhoven 2011)	superiority	IIA/2 (R1;B0;W1) NCT00595413	26 tyg.	79 vs 76	104 (w 19 krajach)	Merck Serono
<u>ADA vs ETN (terapia skojarzona z csDMARDs)</u>						
RED SEA (Jobanputra 2012)	non-inferiority	IIA/3 (R2;B0;W1)	52 tyg.	63 vs 62	wieloośrodkowe	grant z the Queen Elizabeth Hospital Birmingham Charity
<u>ADA vs CER (terapia skojarzona z MTX)</u>						

Badanie (publikacja)	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/punkcja Jadad / nr NCT	Okres obserwacji dla fazy z randomizacją	Liczoność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>EXXELERATE</i> (Smolen 2016)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT01500278	12 tyg.	458 vs 457	151 (międzynarodowe)	UCB Pharma
<u>ADA vs TOC</u>						
<i>ADACTA</i> (Gabay 2013)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT01119859	24 tyg. (<i>rescue therapy</i> od 16 tyg.)	163 vs 163	76 (15 krajów, Ameryka Pn i PD, Australia, Europa)	Hoffmann-La Roche
<u>CER vs PBO</u> (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)						
<i>FAST4WARD</i> (Fleishmann 2009)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00548834	24 tyg.	111 vs 109	36 (Austria, Czechy, USA)	UCB
<i>HIKARI</i> (Yamamoto 2014a)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00791921	24 tyg.	116 vs 114	66 (Japonia)	UCB Pharma
<i>Choy 2012</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00544154	24 tyg.	126 vs 121	43 (7 krajów)	UCB Pharma
<i>RAPID 1</i> (Keystone 2008)	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1) NCT00152386	52 tyg.	393 vs 199	147 (międzynarodowe)	UCB Inc
<i>Schiff 2014</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1) NCT01147341	12 tyg.	27 vs 10	wieloośrodkowe	UCB
<i>RAPID 2</i> (Smolen 2008)	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1) NCT00175877	24 tyg.	246 vs 127	76 (międzynarodowe)	UCB Inc
<i>REALISTIC</i> (Weinblatt 2012)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00717236	12 tyg.	851 vs 212	230 (USA, Kanada)	UCB Pharma
<i>J-RAPID</i> (Yamamoto 2014)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00791999	24 tyg.	82 vs 77	67 (Japonia)	bd.
<u>GOL vs PBO</u> (terapia skojarzona z MTX)						
<i>Kay 2008</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00207714	16 tyg.	35 vs 35	40	Centocor Research and Development, Inc
<i>GO-FORWARD</i> (Keystone 2009, Genovese 2012)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00264550	14 tyg.	89 vs 133	60 (12 krajów, w tym Polska)	Centocor Research and Development, Inc
<i>Li 2016</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT01248780	24 tyg. (PBO <i>rescue therapy</i> od 16 tyg.)	132 vs 132	15 (Chiny)	Janssen Research & Development
<i>GO-FORTH</i> (Tanaka 2012)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00727987	24 tyg. (<i>rescue therapy</i> od 16 tyg.)	89 vs 90	89 (Japonia)	Centocor Research & Development Inc
<u>INF vs PBO</u> (terapia skojarzona z MTX)						
<i>Abe 2006</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1)	14 tyg.	49 vs 47	wieloośrodkowe (Japonia)	bd.
<i>Kim 2013</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00202852	30 tyg.	71 vs 72	6 (Korea)	Schering-Plough
<i>ATTRACT</i> (Maini 1999, Maini 2004, Lipsky 2000)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	30 tyg.	86 vs 88	34	Centocor, Inc., Malvern, Pennsylvania
<i>ATTEST</i> (Schiff 2008)	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1) NCT00095147	28 tyg.	165 vs 110	86 (międzynarodowe, w tym Polska)	Bristol-Myers Squibb, Princeton, New Jersey, USA

Badanie (publikacja)	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/punkcja Jadad / nr NCT	Okres obserwacji dla fazy z randomizacją	Liczoność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>START</i> (Westhovens 2006)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	22 tyg.	360 vs 363	wieloośrodkowe	Centor Research and Development, Inc
<i>Zhang 2006</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1)	18 tyg.	87 vs 86	5 (Chiny)	bd.
<u>RTX vs PBO (terapia skojarzona z MTX)</u>						
<i>REFLEX</i> (Cohen 2006, Cohen 2010, Keystone 2008a, Keystone 2009a)	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1)	24 tyg. (<i>rescue therapy</i> od 16 tyg.)	311 vs 209	114 (USA, Kanada, Europa, Izrael)	Hoffmann-La Roche, Biogen Idec, Genentech
<u>TOC vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)</u>						
<i>SATORI</i> (Nishimoto 2009)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1) NCT00144521	24 tyg.	61 vs 64	25 (Japonia)	Chugai Pharmaceutical
<i>STREAM</i> (Nishimoto 2004)	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1) NCT00144651	12 tyg.	55 vs 53	wieloośrodkowe (Japonia)	Chugai Pharmaceutical
<i>SAMURAI</i> (Nishimoto 2007)	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	52 tyg.	158 vs 148	28 (Japonia)	Chugai Pharmaceutical
<i>RADIATE</i> (Emery 2008, Strand 2012)	<i>superiority</i>	IIA/ 4 (R1;B2;W1) NCT00106522	24 tyg. (<i>rescue therapy</i> od 16 tyg.)	175 vs 160	wieloośrodkowe (Ameryka Pn i Europa zachodnia)	Ministerstwo Zdrowia Republiki Czeskiej
<i>TOWARD</i> (Genovese 2008)	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2;B2;W1) NCT00106574	24 tyg. (<i>rescue therapy</i> od 16 tyg.)	805 vs 415	wieloośrodkowe (18 krajów)	Hoffmann-La Roche
<i>LITHE</i> (Kremer 2011)	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2;B2;W1) NCT00106535	52 tyg. (<i>rescue therapy</i> od 16 tyg.)	398 vs 393	121 (14 krajów)	Roche
<i>CHARISMA</i> (Maini 2006)	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	16 tyg. dla oceny skuteczności, 20 tyg. dla bezpieczeństwa	50 vs 49	57 (Europa)	Chugai Pharmaceutical Ltd.
<i>OPTION</i> (Smolen 2008)	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2;B2;W1) NCT00106548	24 tyg. (<i>rescue therapy</i> od 16 tyg.)	205 vs 204	73 (17 krajów)	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical
<i>ROSE</i> (Yazici 2012)	<i>superiority</i>	IIA/ 4 (R1;B2;W1) NCT00531817	24 tyg. (<i>rescue therapy</i> od 16 tyg.)	409 vs 205	bd.	Roche
<u>TOC+MTX vs MTX</u>						
<i>ACT-RAY</i> (Dougados 2013)	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2;B2;W1) NCT00810199	24 tyg.	277 vs 276	wieloośrodkowe	Hoffmann-La Roche
<i>SURPRISE</i> (Kaneko 2016)	<i>superiority</i>	IIA/ 3 (R2;B0;W1) NCT01120366	52 tyg.	115 vs 111	wieloośrodkowe	Specified Nonprofit Corporation Advanced Clinical Research Organization

rescue therapy - chorzy z niepowodzeniem leczenia (< 20% poprawa w SJC i TJC) mogli otrzymać badany lek;

^ chorzy ze wzrostem aktywności choroby lub niepowodzeniem leczenia (< 10% poprawa w SJC i TJC) kończyli terapię ADA/PBO i otrzymywali „terapię ratunkową” (wyższe dawki sterydów, NSAIDs lub csDMARDs);

chorzy z niepowodzeniem leczenia (< 20% poprawa w SJC i TJC) mogli mieć jednokrotne zwiększenie dawki stos. DMARD i/lub GKS lub wprowadzenie innego DMARD;

‡ chorzy z niepowodzeniem leczenia (< 20% poprawa w SJC i TJC) mogli otrzymać terapię ratunkową w postaci csDMARDs.

Opisywane badania miały bardzo zróżnicowany okres obserwacji (kilka miesięcy do kilku lat), jednak w raporcie wykorzystywano dane z krótszego okresu, celem wykonania oceny porównawczej *versus*

zdefiniowany komparator. Wynikało to ze specyfiki badań, w których po okresie terapii dwoma interwencjami (przeważnie zaślepionej) – lekiem i placebo (w monoterapii lub skojarzeniu) – następował okres, w którym chorzy z grupy kontrolnej mieli zmienianą interwencję na badany lek (*treatment switch*). W związku z tym do analizy wybierano dane z okresu, dla którego wyniki dostępne były przed zmianą interwencji. Wyjątkiem były badania, w których zastosowano metody imputacji danych, gdzie chorzy zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności byli traktowani jako *non-responders*.

Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie w całości był bardzo zróżnicowany (Tabela 161), co wynikało m.in. z metodyki badań – chorzy otrzymujący terapię ratunkową byli wycofywani z badania i uznawani za nieodpowiadających na leczenie, ang. *non-responders* (w niektórych badaniach przedstawiano wyniki dalszych etapów leczenia – kiedy placebo/csDMARDs – nie były już podawane, jednak wyniki takie nie zostały wykorzystane w raporcie). Generalnie można stwierdzić, że najmniejszy odsetek ukończenia pełnego założonego okresu leczenia zgodnie obserwowano w grupach, w których chorzy otrzymywali wyłącznie placebo (bez skojarzenia z csDMARDs) – nie więcej niż 40% (we wszystkich takich grupach wprowadzano zmianę terapii w zdefiniowanym okresie czasie lub udostępniano terapię ratunkową w razie niepowodzenia leczenia). Wyjątkiem były grupy placebo w badaniach dla tofacetynybu i tocilizumabu, gdzie odsetek takich chorych był znacznie wyższy i wynosił odpowiednio > 70% i > 50%. Natomiast w grupach otrzymujących aktywną interwencję (lek biologiczny) oraz badaniach porównujących dwa leki biologiczne, w monoterapii lub w skojarzeniu, odsetek chorych, którzy ukończyli badanie był wysoki: ok 70% i więcej. Wyjątkiem było badanie *RED SEA*, gdzie wynosił on 50-60% i *ENCOURAGE* – niecałe 50% (w grupie z ETN).

Duży odsetek przerywania terapii wynikał głównie z braku skuteczności (nie uzyskanie odpowiedniej odpowiedzi na leczenie). Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu AEs nie był wysoki (kilka procent, tylko w niektórych badaniach przekroczył 10%), z wyjątkiem badania *RED SEA* gdzie wynosił ponad 20% w obu grupach, należy jednak zaznaczyć, że okres obserwacji w tym badaniu był stosunkowo długi (52 tygodnie). Odsetek chorych przerywających leczenie z innych przyczyn (wycofanie zgody, złamanie protokołu czy utrata z obserwacji) był nieznaczny.

Tabela 170. Przepływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Grupa	pop. ITT	pop. safety	wycofanie z badania		„rescue therapy”	ukończenie badania
				ogółem	z powodu AEs		
<u>TOFA vs PBO (terapia skojarzona z csDMARDs)</u>							
ORAL Step	TOFA+csDMARDs	133	133 (100%)	3 (2,3%)	2 (1,5%)	×	107 (80,4%)
	csDMARDs	132	132 (100%)	6 (4,5%)	2 (1,5%)	×	101 (76,5%)

Badanie	Grupa	pop. ITT	pop. safety	wycofanie z badania		„rescue therapy”	ukończenie badania
				ogółem	z powodu AEs		
ORAL Scan	TOFA+csDMARDs	321	321 (100%)	71 (22,1%)	36 (11,2%)	84 (26,2%)	250 (77,9%)
	csDMARDs	160	160 (100%)	32 (20,0%)	11 (6,9%)	79 (49,4%)	128 (80,0%)
ORAL Sync	TOFA+csDMARDs	318	315 (100%)	54 (17,0%)	20 (6,3%)	bd.	264 (83,0%)
	csDMARDs	159	159 (100%)	15 (9,4%)	5 (3,1%)	bd.	138 (86,8%)
Kremer 2012	TOFA+csDMARDs	71	71 (100%)	15 (21,1%)	3 (4,2%)	×	56 (78,9%)
	csDMARDs	69	69 (100%)	15 (21,7%)	3 (4,3%)	18 (26,1%)	54 (78,3%)
Tanaka 2011	TOFA+csDMARDs	28	27 (96,4%)	4 (14,3%)	4 (14,3%)	×	23 (82,1%)
	csDMARDs	28	28 (100%)	5 (17,9%)	2 (7,1%)	×	23 (82,1%)
<u>TOFA vs ADA (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)</u>							
ORAL Standard	TOFA+csDMARDs	204	204 (100%)	54 (26,5%)	24 (11,8%)	×	150 (73,5%)
	ADA+csDMARDs	204	204 (100%)	42 (20,6%)	22 (10,8%)	×	162 (79,4%)
	csDMARDs	108	108 (100%)	22 (20,4%)	7 (6,5%)	bd.	86 (79,6%)
ORAL Strategy	TOFA+csDMARDs	378	376 (99,5%)	73 (19,3%)	26 (6,9%)	×	303 (80,2%)
	TOFA	386	384 (99,5%)	69 (17,9%)	23 (6,0%)	×	315 (81,6%)
	ADA+csDMARDs	388	386 (99,5%)	74 (19,1%)	37 (9,5%)	×	312 (80,4%)
<u>TOFA mono vs PBO</u>							
Fleischmann 2012	TOFA	49	49 (100%)	6 (12,2%)	1 (2,0%)	×	43 (86,0%)
	PBO	59	59 (100%)	16 (27,1%)	1 (1,7%)	25 (42,4%)	43 (72,9%)
	ADA	53	53 (100%)	16 (30,2%)	7 (13,2%)	×	37 (69,8%) [†]
Kremer 2009	TOFA	61	61 (100%)	3 (4,9%)	1 (1,6%)	×	58 (95%)
	PBO	65	65 (100%)	17 (26,2%)	3 (4,6%)	×	48 (74%)
ORAL Solo	TOFA	243	243 (100%)	11 (4,5%)	3 (1,2%)	×	232 (95,1%)
	PBO	122	122 (100%)	17 (13,9%)	5 (4,1%)	×	105 (86,1%)
Tanaka 2015	TOFA	52	52 (100%)	2 (3,8%)	2 (3,8%)	×	50 (96,2%)
	PBO	53	52 (98,1%)	4 (7,5%)	2 (3,8%)	×	48 (90,6%)
<u>ETN vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)</u>							
Moreland 1999	ETN	78	78 (100%)	19 (24,4%)	2 (2,6%)	×	59 (75,6%)
	PBO	80	80 (100%)	54 (67,5%)	3 (3,8%)	×	26 (32,5%)
Takeuchi 2013	ETN	182	182 (100%)	31 (17,0%)	19 (10,4%)	×	151 (83,0%)

Badanie	Grupa	pop. ITT	pop. safety	wycofanie z badania		„rescue therapy”	ukończenie badania
				ogółem	z powodu AEs		
Hobbs 2015	csDMARDs	176	176 (100%)	53 (30,1%)	9 (5,1%)	×	123 (69,9%)
	ETN+csDMARDs	106	106 (100%)	6 (5,7%)	3 (2,8%)	×	101 (95,3%)
	csDMARDs	104	104 (100%)	8 (7,7%)	1 (1,0%)	×	96 (92,6%)
APPEAL	ETN+csDMARDs	197	197 (100%)	4 (2,0%)	3 (1,5%)	×	193 (98,0%)
	csDMARDs	103	103 (100%)	15 (14,6%)	8 (7,8%)	×	88 (85,4%)
Combe 2006	ETN+csDMARDs	101	101 (100%)	24 (23,8%)	10 (10%)	×	
	ETN	103	103 (100%)	38 (36,9%)	20 (19%)	×	221 (87%)
	csDMARDs	50	50 (100%)	34 (68,0%)	4 (8%)	×	
ESCAPE	ETN+csDMARDs	76	75 (98,7%)	8 (10,5%)	5 (6,6%)	×	67 (88,2%)
	csDMARDs	65	65 (100%)	8 (12,3%)	3 (4,6%)	×	57 (87,7%)
TEMPO	ETN+csDMARDs	231	231 (100%)	38 (16,5%)	24 (10,4%)	×	193 (83,5%)
	ETN	223	223 (100%)	53 (23,8%)	25 (11,2%)	×	170 (76,2%)
	csDMARDs	228	228 (100%)	69 (30,3%)	32 (14,0%)	×	159 (69,7%)
Machado 2014	ETN+csDMARDs	284	281 (98,9%)	12 (4,2%)	5 (1,8%)	×	269 (94,7%)
	csDMARDs	145	142 (97,9%)	13 (9,0%)	4 (2,8%)	×	129 (89,0%)
RACAT	ETN+csDMARDs	175	bd.‡	10 (5,7%)	bd.	44 (25,1%)	165 (94,3%)
	csDMARDs	178	bd.‡	15 (8,4%)	bd.	44 (24,7%)	163 (91,6%)
Weinblatt 1999	ETN+csDMARDs	59	59 (100%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)	×	57 (96,6%)
	csDMARDs	30	30 (100%)	6 (20,0%)	1 (3,3%)	×	24 (80,0%)
ENCOURAGE	ETN+csDMARDs	179	161 (89,9%)	18 (10,1%)	0	×	85 (47,5%)
	csDMARDs	43	30 (69,8%)	13 (30,2%)	0	×	9 (20,9%)
Lan 2004	ETN+csDMARDs	29	29 (100%)	2 (6,9%)	1 (3,4%)	×	bd.
	csDMARDs	29	29 (100%)	2 (6,9%)	1 (3,4%)	×	bd.
<u>ETN+csDMARDs vs ETN</u>							
JESMR	ETN+csDMARDs	77	76 (98,7%)	4 (5,2%)	0	×	69 (89,6%)
	ETN	74	71 (95,9%)	12 (16,2%)	3 (4,1%)	×	57 (77,0%)
ADORE	ETN+csDMARDs	155	155 (100%)	13 (8,4%)	9 (5,8%)	×	bd.
	ETN	160	159 (99,4%)	17 (10,6%)	6 (3,8%)	×	bd.
<u>ETN vs INF (terapia skojarzona z csDMARDs)</u>							

Badanie	Grupa	pop. ITT	pop. safety	wycofanie z badania		„rescue therapy”	ukończenie badania
				ogółem	z powodu AEs		
<i>De Filippis 2006</i>	ETN+csDMARDs	16	16 (100%)	1 (6,3%)	bd.	×	bd.
	INF+csDMARDs	16	16 (100%)	1 (6,3%)	bd.	×	bd.
<u>ADA vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)</u>							
<i>CHANGE</i>	ADA	91	91 (100%)	16 (17,6%)	12 (13,2%)	16 (17,6%)	59 (64,8%)
	PBO	87	87 (100%)	7 (8,0%)	4 (4,6%)	44 (50,6%)	36 (41,4%)
<i>van de Putte 2004</i>	ADA	113	113 (100%)	32 (28,3%)	6 (5,3%)	bd.	81 (71,7%)
	PBO	110	110 (100%)	62 (56,4%)	1 (0,9%)	bd.	48 (43,6%)
<i>Chen 2009</i>	ADA+csDMARDs	35	35 (100%)	bd.	bd.	×	bd.
	csDMARDs	12	12 (100%)	bd.	bd.	×	bd.
<i>STAR</i>	ADA+csDMARDs	318	318 (100%)	28 (8,8%)	9 (2,8%)	bd.	290 (91,2%)
	csDMARDs	318	318 (100%)	30 (9,4%)	8 (2,5%)	bd.	288 (90,6%)
<i>ALTARA</i>	ADA+csDMARDs	85	85 (100%)	11 (12,9%)	7 (5,4%)	×	bd.
	csDMARDs	44	44 (100%)	10 (22,7%)		×	bd.
<i>DE019</i>	ADA+csDMARDs	207	207 (100%)	48 (23,2%)	26 (12,6%)	bd.	159 (76,8%)
	csDMARDs	200	200 (100%)	60 (30,0%)	13 (6,5%)	bd.	140 (70,0%)
<i>Kim 2007</i>	ADA+csDMARDs	65	65 (100%)	6 (9,2%)	4 (6,2%)	8 (12,3%)	51 (78,5%)
	csDMARDs	63	63 (100%)	4 (6,3%)	4 (6,3%)	19 (30,2%)	40 (63,5%)
<i>RA-BEAM</i>	ADA+csDMARDs	330	330 (100%)	38 (11,5%)	12 (3,6%)	51 (15,5%)	286 (86,7%)
	csDMARDs	488	488 (100%)	54 (11,1%)	18 (3,7%)	133 (27,3%)	407 (83,4%)
<i>ARMADA</i>	ADA+csDMARDs	67	67 (100%)	6,6%	2,6%	bd.	59,4%
	csDMARDs	62	62 (100%)			bd.	
<i>AUGUST II</i>	ADA+csDMARDs	79	79 (100%)	7 (8,9%)	2 (2,5%)	×	72 (91,1%)
	csDMARDs	76	76 (100%)	12 (15,8%)	2 (2,6%)	×	64 (84,2%)
<u>ADA vs ETN (terapia skojarzona z csDMARDs)</u>							
<i>RED SEA</i>	ADA+csDMARDs	63	60 (95,2%)	21 (33,3%)	13 (20,6%)	×	39 (61,9%)
	ETN+csDMARDs	62	60 (96,8%)	26 (41,9%)	17 (27,4%)	×	34 (54,8%)
<u>ADA vs CER (terapia skojarzona z csDMARDs)</u>							
<i>EXXELERATE</i>	ADA+csDMARDs	458	bd.†	30 (6,6%)	8 (1,7%)	59 (12,9%)	428 (93,4%)
	CER+csDMARDs	457	bd.†	31 (6,8%)	7 (1,5%)	67 (14,7%)	426 (93,2%)

Badanie	Grupa	pop. ITT	pop. safety	wycofanie z badania		„rescue therapy”	ukończenie badania
				ogółem	z powodu AEs		
<u>ADA vs TOC</u>							
ADACTA	ADA	163	162 (99,4%)	28 (17,2%)	5 (3,1%)	10 (6,1%)	125 (76,7%)
	TOC	163	162 (99,4%)	24 (14,7%)	6 (3,7%)	7 (4,3%)	132 (81,0%)
<u>CER vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)</u>							
FAST4WARD	CER	111	111 (100%)	35 (31,5%)	5 (4,5%)	×	76 (68,5%)
	PBO	109	109 (100%)	81 (74,3%)	2 (1,8%)	×	28 (25,7%)
HIKARI	CER±csDMARDs	116	116 (100%)	34 (29,3%)	8 (6,9%)	×	82 (70,7%)
	PBO±csDMARDs	114	114 (100%)	96 (84,2%)	2 (1,8%)	×	18 (15,8%)
Choy 2012	CER+csDMARDs	126	124 (98,4%)	28 (22,2%)	7 (5,6%)	×	98 (77,8%)
	csDMARDs	121	119 (98,3%)	56 (46,3%)	6 (5,0%)	×	65 (53,7%)
RAPID 1	CER+csDMARDs	393	392 (99,7%)	bd.	17 (4,3%)	×	255 (64,9%)
	csDMARDs	199	199 (100%)	bd.	3 (1,5%)	×	43 (21,6%)
Schiff 2014	CER+csDMARDs	27	27 (100%)	0	0	×	27 (100%)
	csDMARDs	10	10 (100%)	0	0	×	10 (100%)
RAPID 2	CER+csDMARDs	246	248 (100,8%)	72 (29,3%)	11 (4,5%)	×	174 (70,7%)
	csDMARDs	127	125 (98,4%)	110 (86,6%)	2 (1,6%)	×	17 (13,4%)
REALISTIC	CER+csDMARDs	851	846 (99,4%)	80 (9,4%)	33 (3,9%)	×	771 (90,6%)
	csDMARDs	212	209 (98,6%)	28 (13,2%)	6 (2,8%)	×	184 (86,8%)
J-RAPID	CER+csDMARDs	82	82 (100%)	21 (25,6%)	3 (3,7%)	×	66 (80,5%)
	csDMARDs	77	77 (100%)	52 (67,5%)	2 (2,6%)	×	25 (32,5%)
<u>GOL vs PBO (terapia skojarzona z csDMARDs)</u>							
Kay 2008	GOL+csDMARDs	35	37 (105,7%)	4 (11,4%)	2 (5,7%)	×	31 (88,6%)
	csDMARDs	35	34 (97,1%)	6 (17,1%)	3 (8,6%)	×	29 (82,9%)
GO-FORWARD	GOL+csDMARDs	89	89 (100%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)	×	87 (97,8%)
	csDMARDs	133	133 (100%)	6 (4,5%)	4 (3,0%)	×	127 (95,5%)
Li 2016	GOL+csDMARDs	132	131 (99,2%)	11 (8,3%)	5 (3,8%)	×	120 (90,9%)
	csDMARDs	132	132 (100%)	5 (3,8%)	1 (0,8%)	63 (47,7%)	64 (48,5%)
GO-FORTH	GOL+csDMARDs	89	86 (96,6%)	5 (5,6%)	4 (4,5%)	×	81 (91,0%)
	csDMARDs	90	88 (97,8%)	4 (4,4%)	1 (1,1%)	×	84 (93,3%)

Badanie	Grupa	pop. ITT	pop. safety	wycofanie z badania		„rescue therapy”	ukończenie badania
				ogółem	z powodu AEs		
<u>INF vs PBO</u> (terapia skojarzona z csDMARDs)							
Abe 2006	INF+csDMARDs	49	49 (100%)	bd.	1 (2,0%)	×	bd.
	csDMARDs	47	47 (100%)	5 (10,6%)	1 (2,1%)	×	bd.
Kim 2013	INF+csDMARDs	71	69 (97,2%)	2 (2,8%)	bd.	×	57 (80,3%)
	csDMARDs	72	69 (95,8%)	3 (4,2%)	bd.	×	60 (83,3%)
ATTRACT	INF+csDMARDs	86	89 (103,5%)	16 (18,6%)	5 (5,8%)	×	70 (81,4%)
	csDMARDs	88	86 (97,7%)	35 (39,8%)	7 (8,0%)	×	53 (60,2%)
ATTEST	INF+csDMARDs	165	165 (100%)	13 (7,9%)	8 (4,8%)	×	152 (92,1%)
	csDMARDs	110	110 (100%)	3 (2,7%)	1 (0,9%)	×	107 (97,3%)
START	INF+csDMARDs	360	360 (100%)	26 (7,2%)	18 (5,0%)	×	334 (92,8%)
	csDMARDs	363	361 (99,4%)	23 (6,3%)	8 (2,2%)	×	338 (93,1%)
Zhang 2006	INF+csDMARDs	87	87 (100%)	9 (10,3%)	6 (6,9%)	×	bd.
	csDMARDs	86	86 (100%)	15 (17,4%)	4 (4,7%)	×	bd.
<u>RTX vs PBO</u> (terapia skojarzona z csDMARDs)							
REFLEX	RTX+csDMARDs	311	308 (99,0%)	53 (17,0%)	8 (2,6%)	1 (0,3%)	254 (81,7%)
	csDMARDs	209	209 (100%)	16 (7,7%)	2 (1,0%)	80 (38,3%)	112 (53,6%)
<u>TOC vs PBO</u> (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)							
SATORI	TOC	61	61 (100%)	7 (11,5%)	2 (3,3%)	×	54 (88,5%)
	PBO	66	64 (97,0%)	31 (47,0%)	3 (4,5%)	×	33 (50,0%)
STREAM	TOC	55	55 (100%)	4 (7,3%)	2 (3,6%)	×	51 (92,7%)
	PBO	53	53 (100%)	25 (47,2%)	4 (7,5%)	×	28 (52,8%)
SAMURAI	TOC	158	157 (99,4%)	23 (14,6%)	17 (10,8%)	×	134 (84,8%)
	csDMARDs	148	145 (98,0%)	14 (9,5%)	5 (3,4%)	×	131 (88,5%)
RADIATE	TOC+csDMARDs	175	175 (100%)	23 (13,1%)	10 (5,7%)	20 (11,4%)	152 (86,9%)
	csDMARDs	160	160 (100%)	30 (18,8%)	8 (5,0%)	66 (41,3%)	127 (79,4%)
TOWARD	TOC+csDMARDs	805	802 (99,6%)	53 (7%)	32 (4%)	19 (2%)	751 (93%)
	csDMARDs	415	414 (99,8%)	43 (10%)	8 (2%)	45 (11%)	370 (89%)
LITHE	TOC+csDMARDs	398	399 (100,3%)	bd.	33 (8%)	15%	86%
	csDMARDs	393	392 (99,7%)	bd.	11 (3%)	50%	

Badanie	Grupa	pop. ITT	pop. safety	wycofanie z badania		„rescue therapy”	ukończenie badania
				ogółem	z powodu AEs		
CHARISMA	TOC+csDMARDs	50	50 (100%)	7 (14,0%)	6 (12,0%)	×	43 (86,0%)
	csDMARDs	49	49 (100%)	9 (18,4%)	4 (8,2%)	×	40 (81,6%)
OPTION	TOC+csDMARDs	205	206 (100,5%)	13 (6,3%)	12 (5,9%)	19 (9,3%)	191 (93,2%)
	csDMARDs	204	204 (100%)	12 (5,9%)	6 (2,9%)	68 (33,3%)	189 (92,6%)
ROSE	TOC+csDMARDs	409	409 (100%)	51 (12,5%)	19 (4,6%)	66 (16,1%)	353 (86,3%)
	csDMARDs	205	205 (100%)	30 (14,6%)	8 (3,9%)	58 (28,3%)	173 (84,4%)
<u>TOC+csDMARDs vs TOC</u>							
ACT-RAY	TOC+csDMARDs	279	277 (99,3%)	17 (6,1%)	11 (3,9%)	×	260 (93,2%)
	TOC	277	276 (99,6%)	24 (8,7%)	8 (2,9%)	×	252 (91,0%)
SURPRISE	TOC+csDMARDs	118	115 (97,5%)	19 (16,1%)	11 (9,3%)	×	96 (81,4%)
	TOC	115	111 (96,5%)	14 (12,2%)	4 (3,5%)	×	97 (84,3%)

† chorzy, którzy ukończyli pełne 24 tygodnie terapii, włączając chorych, którzy po 12 tyg. ADA zmienili interwencję na TOFA;

‡ analiza bezpieczeństwa przedstawiona dla N chorych otrzymujących poszczególne interwencje w całym okresie terapii (łączenie w obrębie pierwszych tygodni terapii oraz dla kolejnych po zmianie terapii – wyniki analizy bezpieczeństwa nie uwzględniane w raporcie).

Włączone badania charakteryzowały się dobrą jakością (Tabela 162, Wykres 87). Pogłębioną ocenę ryzyka błędu systematycznego („*risk of bias*”) przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration (Higgins 2011)*. W poszczególnych badaniach większość potencjalnych czynników ryzyka błędu systematycznego uznano za niskie (*low risk*), co świadczy o wysokiej jakości odnalezionych prób klinicznych. W większości badań przedstawiono opis procedury randomizacji, który umożliwił stwierdzenie jej poprawności. Większość badań była również prowadzona z utrzymaniem podwójnego zaślepienia, w większości z nich podano również informację, że dane były zbierane i analizowane przez „zaślepienie” osoby. Protokół badania dostępny był tylko dla 4 badań, dla których stwierdzono niskie ryzyko selektywnej prezentacji wyników. W pozostałych badaniach nie można określić ryzyka takiego błędu ze względu na brak dostępu do protokołów, należy jednak zaznaczyć, że badania prezentowały wyniki podobnych punktów końcowych. Nie odnaleziono dodatkowych czynników, które mogłyby prowadzić do zmniejszenia wiarygodności analizowanych prób.

Tabela 171. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Procedura randomizacji (selection bias)	Utajenie randomizacji (selection bias)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (performance bias)	Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	Niekompletność wyników (attrition bias)	Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	Inne czynniki (other bias)
<u>TOFA vs PBO (terapia skojarzona z DMARDs)</u>							
ORAL Step	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
ORAL Scan	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało ok 20% chorych w obu grupach, niewielki odsetek chorych utraconych z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
ORAL Sync	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania, niewielki odsetek utraconych z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
Kremer 2012	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania, niewielki odsetek utraconych z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
Tanaka 2011	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>TOFA vs ADA (w monoterapii lub skojarzeniu z MTX)</u>							
ORAL Standard	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało ok 20% chorych w grupach, niewielki odsetek chorych utraconych z obserwacji	zgodnie z protokołem badania, opublikowano wyniki większości zakładanych punktów końcowych	nie zidentyfikowano
ORAL Strategy	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało ok 20% chorych w grupach, niewielki odsetek chorych utraconych z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>TOFA mono vs PBO</u>							
Fleischmann 2012	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 12,2% chorych w grupie TOFA, 27,1% w PBO i 30,2% w ADA, niewielki odsetek u chorych utraty	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano

Badanie	Procedura randomizacji (selection bias)	Utajenie randomizacji (selection bias)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (performance bias)	Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	Niekompletność wyników (attrition bias)	Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	Inne czynniki (other bias)
Kremer 2009	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	z obserwacji badanie przerwało 4,9% chorych w grupie TOFA i 26,2% w PBO, brak utraty chorych z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
ORAL Solo	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 4,5% chorych w grupie TOFA i 13,9% w PBO, brak utraty chorych z obserwacji	zgodnie z protokołem badania, opublikowano wyniki większości zakładanych punktów końcowych	nie zidentyfikowano
Tanaka 2015	randomizacja tabelaryczna zaprojektowana przez sponsora	randomizacja tabelaryczna zaprojektowana przez sponsora	podwójne zaślepienie	badacze zaślepieni względem stosowanych interwencji	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>ETN vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z DMARDs)</u>							
Moreland 1999	randomizacja blokowa, z czynnikami stratyfikacji	randomizacja blokowa, z czynnikami stratyfikacji	podwójne zaślepienie	badacze zaślepieni względem stosowanych interwencji	badanie przerwało 24,4% chorych w grupie ETN i 67,5% w PBO, niewielki odsetek u chorych utraty z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
Takeuchi 2013	randomizacja komputerowa	randomizacja komputerowa	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 17,0% chorych w grupie ETN i 30,1% w MTX, niewielki odsetek u chorych utraty z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
Hobbs 2015	randomizacja komputerowa z wykorzystaniem IVRS i czynników stratyfikacji	randomizacja komputerowa z wykorzystaniem IVRS i czynników stratyfikacji	podwójne zaślepienie	badacze zaślepieni względem stosowanych interwencji	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
APPEAL	randomizacja komputerowa, kody randomizacji dostarczone przez sponsora	randomizacja komputerowa, kody randomizacji dostarczone przez sponsora	brak zaślepienia stos. interwencji	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 2,0% chorych w grupie ETN+DMARDs i 14,6% w MTX+DMARDs	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
Combe 2006	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 23,8% chorych w grupie ETN+SSZ, 36,9% w ETN i 68,0% w SSZ, większość z	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyni- ków (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
					powodu braku skuteczności, następnie z powodu AEs; nie podano informacji o odsetku utraty z obserwacji		
ESCAPE	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	randomizacja z wykorzystaniem IVRS	ETN podawany bez zaślepienia	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało ok 10% chorych w obu grupach	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
TEMPO	randomizacja centralna, telefoniczna	randomizacja centralna, telefoniczna	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało 16,5% chorych w grupie ETN+MTX, 23,8% w ETN i 30,3% w MTX, większość z powodu AEs, mniej z pow. braku skuteczności lub innych przyczyn (wycofanie zgody, złamanie protokołu), nie podano informacji o utracie z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
Machado 2014	randomizacja internetowa	randomizacja internetowa	brak zaślepienia stos. interwencji	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
RACAT	randomizacja centralna, za pomocą IWRS, ze stratyfikacją	randomizacja centralna, za pomocą IWRS, ze stratyfikacją	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	zgodnie z protokołem badania, opublikowano wyniki większości zakładanych punktów końcowych	nie zidentyfikowano
Weinblatt 1999	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badania nie ukończyło 3,4% chorych w grupie ETN+MTX i 20% w PBO + MTX (6 chorych, 1 utracony z obserwacji)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
ENCOURAGE	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	brak zaślepienia stos. interwencji	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 10,1% chorych w grupie ETN+MTX i 30,2% w MTX; 14% wycofano z analizy z powodu wycofania zgody lub złamania protokołu	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
Lan 2004	nie podano szczegółów	nie podano szczegółów	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaśle-	niewielki odsetek chorych	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyni- ków (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
	procesu randomizacji	procesu randomizacji		pieniu oceny punktów końcowych	wycofanych z badania (kilka %)		
<u>ETN+MTX vs ETN</u>							
JESMR	randomizacja interneto- wa, ze stratyfikacją	randomizacja interneto- wa, ze stratyfikacją	brak zaślepienia stos. interwencji	brak informacji o zaśle- pieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 5,2% chorych w grupie ETN+MTX i 16,2% w ETN	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
ADORE	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	brak zaślepienia stos. interwencji	brak informacji o zaśle- pieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 8,4% chorych w grupie ETN+MTX i 10,6% w ETN	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>ETN vs INF (terapia skojarzona z MTX)</u>							
De Filippis 2006	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	brak zaślepienia stos. interwencji	brak informacji o zaśle- pieniu oceny punktów końcowych	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>ADA vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z DMARDs)</u>							
CHANGE	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaśle- pieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 17,6% chorych w grupie ADA i 8,0% w PBO	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
van de Putte 2004	randomizacja kompute- rowa, blokowa	randomizacja kompute- rowa, blokowa	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaśle- pieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 28,3% chorych w grupie ADA i 56,4% w PBO, niewielki odsetek u chorych utraty z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
Chen 2009	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaśle- pieniu oceny punktów końcowych	brak informacji o utracie chorych w badaniu	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
STAR	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaśle- pieniu oceny punktów końcowych	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
ALTARA	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	brak zaślepienia wzgl. ADA: leki podawane przez „niezaślepiony” personel, ale całkowite zaślepienie utrzymywano wobec pacjentów i personelu medycznego mającego wpływ na ocenę postę-	ocena wyników wykony- wana z całkowitym zaśle- pieniem stos. interwencji	badanie przerwało 12,9% chorych w grupie ADA + MTX/LEF i 22,7% w PBO+MTX/LEF, niewielki odsetek u chorych utraty z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano

Badanie	Procedura randomizacji (selection bias)	Utajnienie randomizacji (selection bias)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (performance bias)	Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	Niekompletność wyników (attrition bias)	Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	Inne czynniki (other bias)
			pów leczenia, ocenę bezpieczeństwa i interpretację wyników				
DE019	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało 23,2% chorych w grupie ADA + MTX i 30,0% w PBO+MTX, niewielki odsetek u chorych utraty z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
Kim 2007	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
RA-BEAM	randomizacja komputerowa ze stratyfikacją, za pomocą IVRS	randomizacja komputerowa ze stratyfikacją, za pomocą IVRS	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało ok 11% chorych w obu grupach	zgodnie z protokołem badania, opublikowano wyniki większości zakładanych punktów końcowych	nie zidentyfikowano
ARMADA	randomizacja blokowa	randomizacja blokowa	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
AUGUST II	randomizacja centralna za pomocą IVRS, ze stratyfikacją, bloki permutacyjne	randomizacja centralna za pomocą IVRS, ze stratyfikacją, bloki permutacyjne	brak zaślepienia wzgl. ADA + MTX, chorzy z grupy PBO + MTX nie mieli świadomości czy otrzymują badany lek czy PBO	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało 8,9% chorych w grupie ADA + MTX i 15,8% w PBO+MTX	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>ADA vs ETN (terapia skojarzona z DMARDs)</u>							
RED SEA	randomizacja komputerowa ze stratyfikacją, bloki randomizacyjne	randomizacja komputerowa ze stratyfikacją, bloki randomizacyjne	brak zaślepienia stos. interwencji	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 33,3% chorych w grupie ADA + MTX i 41,9% w ETN+MTX, brak utraty chorych z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>ADA vs CER (terapia skojarzona z MTX)</u>							
EXXELERATE	randomizacja za pomocą IVRS i IWRS, bez stratyfikacji	randomizacja za pomocą IVRS i IWRS, bez stratyfikacji	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano

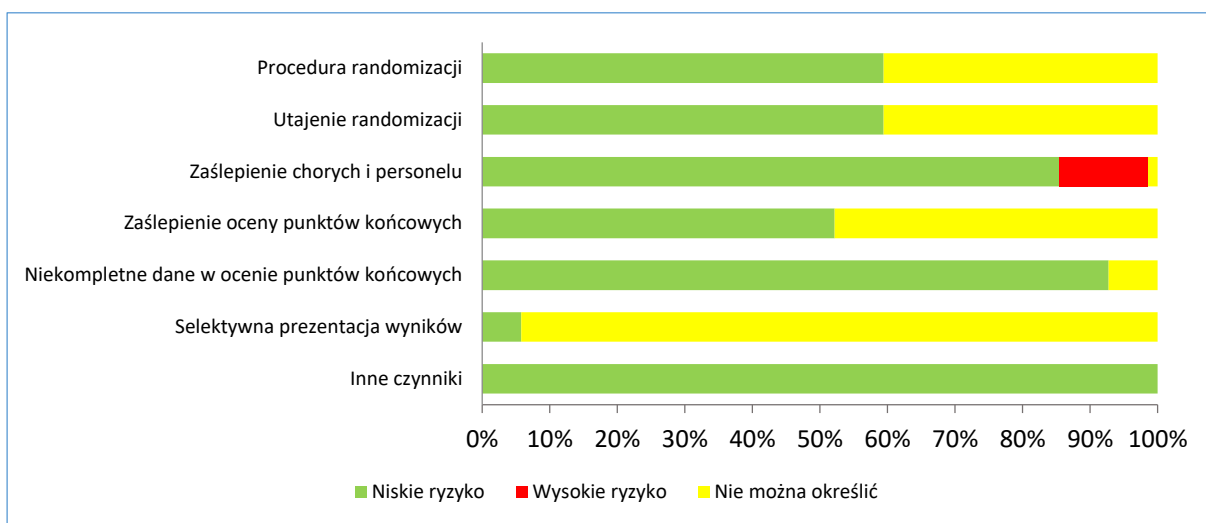
Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
<u>ADA vs TOC</u>							
ADACTA	randomizacja blokowa za pomocą IVRS, ze stratyfikacją	randomizacja blokowa za pomocą IVRS, ze stratyfikacją	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>CER vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z DMARDs)</u>							
FAST4WARD	randomizacja za pomocą IVRS	randomizacja za pomocą IVRS	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 31,5% chorych w grupie CER i 74,3% w PBO, niewielki odsetek u chorych utraty z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
HIKARI	randomizacja centralna, bloki randomizacyjne	randomizacja centralna, bloki randomizacyjne	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 29,3% chorych w grupie CER±DMARDs i 84,2% w PBO±DMARDs, brak utraty chorych z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
Choy 2012	randomizacja za pomocą IVRS	randomizacja za pomocą IVRS	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 22,2% chorych w grupie CER+MTX i 46,3% w PBO+MTX, niewielki odsetek u chorych utraty z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
RAPID 1	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	duża rozbieżność między grupami w odsetku chorych, którzy ukończyli badanie: 64,9% w CER+MTX vs 21,6% w PBO+MTX, wynikająca z różnicy przerywania leczenia z pow. braku skuteczności: 62,8% w PBO + MTX i 17,4% w CER+MTX, niewielki odsetek (po 1 chorym) chorych utracony z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
Schiff 2014	nie podano szczegółów	nie podano szczegółów	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów	wszyscy włączeni chorzy	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
	procesu randomizacji	procesu randomizacji		końcowych	ukończyli badanie		
<i>RAPID 2</i>	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało 29,3% chorych w grupie CER+MTX i 86,6% w PBO+MTX	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<i>REALISTIC</i>	randomizacja za pomocą IVRS, ze stratyfikacją	randomizacja za pomocą IVRS, ze stratyfikacją	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 9,4% chorych w grupie CER+DMARDs i 13,2% w PBO+DMARDs; niewielki odsetek chorych utraconych z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<i>J-RAPID</i>	randomizacja centralna, komputerowa, bloki randomizacyjne	randomizacja centralna, komputerowa, bloki randomizacyjne	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało 25,6% chorych w grupie CER+MTX i 67,5% w PBO+MTX, brak utraty chorych z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>GOL vs PBO (terapia skojarzona z MTX)</u>							
<i>Kay 2008</i>	randomizacja ze stratyfikacją	randomizacja ze stratyfikacją	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało 11,4% chorych w grupie GOL+MTX i 17,1% w PBO+MTX	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<i>GO-FORWARD</i>	randomizacja za pomocą IVRS, ze stratyfikacją	randomizacja za pomocą IVRS, ze stratyfikacją	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<i>Li 2016</i>	randomizacja blokowa ze stratyfikacją	randomizacja blokowa ze stratyfikacją	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<i>GO-FORTH</i>	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>INF vs PBO (terapia skojarzona z MTX)</u>							
<i>Abe 2006</i>	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<i>Kim 2013</i>	nie podano szczegółów	nie podano szczegółów	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyni- ków (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
	procesu randomizacji	procesu randomizacji		oceny wyników	(kilka %)		
ATTRACT	randomizacja centralna, wykonana niezależnie	randomizacja centralna, wykonana niezależnie	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało 18,6% chorych w grupie INF+MTX i 39,8% w PBO+MTX, brak infor- macji o utracie chorych z badania	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
ATTEST	randomizacja ze stratyfi- kacją	randomizacja ze stratyfi- kacją	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
START	randomizacja z użyciem algorytmów adaptacyj- nych, ze stratyfikacją	randomizacja z użyciem algorytmów adaptacyj- nych, ze stratyfikacją	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
Zhang 2006	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaśle- pieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 10,3% chorych w grupie INF+MTX i 17,4% w PBO+MTX	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>RTX vs PBO</u> (terapia skojarzona z MTX)							
REFLEX	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	badanie przerwało 17,0% chorych w grupie RTX+MTX i 7,7% w PBO+MTX	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>TOC vs PBO</u> (w monoterapii lub skojarzeniu z DMARDs)							
SATORI	randomizacja centralna	randomizacja centralna	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaśle- pieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 11,5% chorych w grupie TOC i 47% w PBO, brak utraty chorych z obserwacji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
STREAM	nie podano szczegółów procesu randomizacji	nie podano szczegółów procesu randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaśle- pieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 7,5% chorych w grupie TOC i 47,2% w PBO, brak utraty chorych z observa- cji	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
SAMURAI	randomizacja centralna	randomizacja centralna	brak zaślepienia stos. interwencji, zaślepienie w stos. do badaczy	brak informacji o zaśle- pieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 14,6% chorych w grupie TOC i 9,5% w DMARDs	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano

Badanie	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
RADIATE	brak informacji o metodzie randomizacji	brak informacji o metodzie randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	stopień utraty z obserwacji nie był wysoki	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
TOWARD	brak informacji o metodzie randomizacji	brak informacji o metodzie randomizacji	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	stopień utraty z obserwacji nie był wysoki	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
LITHE	randomizacja ze stratyfikacją	randomizacja ze stratyfikacją	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	stopień utraty z obserwacji nie był wysoki	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
CHARISMA	randomizacja centralna, ze stratyfikacją, system IVRS	randomizacja centralna, ze stratyfikacją, system IVRS	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	stopień utraty z obserwacji nie był wysoki	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
OPTION	randomizacja centralna, ze stratyfikacją, system IVRS	randomizacja centralna, ze stratyfikacją, system IVRS	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	stopień utraty z obserwacji nie był wysoki	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
ROSE	brak informacji o metodzie randomizacji	brak informacji o metodzie randomizacji	podwójne zaślepienie	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	stopień utraty z obserwacji nie był wysoki	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
<u>TOC+MTX vs MTX</u>							
ACT-RAY	randomizacja ze stratyfikacją	randomizacja ze stratyfikacją	podwójne zaślepienie	wprowadzono zaślepienie oceny wyników	niewielki odsetek chorych wycofanych z badania (kilka %)	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano
SURPRISE	randomizacja centralna, komputerowa	randomizacja centralna, komputerowa	brak zaślepienia stos. interwencji	brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	badanie przerwało 16,1% chorych w grupie TOC+MTX i 12,2% w TOC	brak protokołu badania	nie zidentyfikowano

Wykres 107. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



1.10.2. Porównanie populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

1.10.2.1. Kryteria selekcji

Populację włączaną do badań stanowili chorzy na RZS, z diagnozą wg kryteriów ACR (dawniej ARA). W niektórych badaniach zaznaczono, że czas trwania choroby musiał wynosić przynajmniej 6 miesięcy lub powyżej roku czy 2 lat, ale nie dłużej niż 10, 15 lub 20 lat. W większości badań dla golimumabu wymagany czas od postawienia diagnozy wynosił ≥ 3 miesiące.

W każdym badaniu uwzględniano tylko pacjentów z aktywną postacią choroby (różnie definiowaną), pomimo wcześniej stosowanego leczenia.

Aktywna postać choroby definiowana była przeważnie na podstawie liczby bolących/wrażliwych stawów (*tender/painful joint count*, TJC) i liczby obrzękniętych stawów (*swollen joint count*, SJC). W badaniach wymagano:

- najczęściej, TJC ≥ 6 i SJC ≥ 6 (26 badań),
- w 11 badaniach minimalna wymagana liczba TJC i SJC była mniejsza, ale zawsze ≥ 3 ,
- natomiast w 25 badaniach – większa
 - w 3 badaniach TJC ≥ 12 i SJC ≥ 10 ,
 - w 1 badaniu TJC ≥ 10 i SJC ≥ 6 ,
 - w 11 badaniach TJC ≥ 9 , a SJC ≥ 6 lub 9,
 - w 10 badaniach TJC ≥ 8 (SJC w zależności od badania ≥ 3 , 6 lub 8).

W niektórych badaniach aktywność choroby definiował wskaźnik DAS28, który przeważnie musiał być większy niż 3,2 – w 3 badaniach minimalna wymagana wartość DAS28 była większa, $\geq 4,4$ lub $> 5,1$.

W większości badań wymagano spełnienia dodatkowych kryteriów (≥ 1 z poniższych):

- wartość OB > 28 mm/h (w 36 badaniach) lub ≥ 30 mm/h (w 6 badaniach), a w 4 badaniach powyżej górnej granicy normy,
- stężenie CRP > 20 mg/l (w 11 badaniach), > 15 mg/l (w 7 badaniach), ≥ 10 mg/l (w 20 badaniach), w 11 badaniach $\geq 3, 6$ lub 7 mg/l, a w pojedynczych wymagano półtorakrotnego przekroczenia GGN lub ogółem podwyższonego CRP,
- poranna sztywność stawów > 45 minut (w 11 badaniach) lub ≥ 30 minut (w 2 badaniach),
- erozja stawów widoczna w RTG (jednego lub więcej) – w 7 badaniach,
- obecność czynnika reumatoidalnego IgM (RI) lub przeciwciał anty-CCP – w 7 badaniach.

Ponadto w 13 badaniach włączano chorych z klasyfikacją sprawności fizycznej ocenioną na nie więcej niż 3.

W niektórych badaniach sprecyzowano, że choroba miała postać umiarkowaną do ciężkiej (8 badań: *ORAL Step, Hobbs 2015, ENCOURAGE, RADIATE, TOWARD, LITHE, OPTION, SURPRISE*).

Tylko w jednym badaniu (RED SEA) włączano chorych po niepowodzeniu ≥ 2 DMARDs (w tym po MTX). W pozostałych badaniach, wymagano niepowodzenia ≥ 1 leku – w większości metotreksatu. Część badań precyzowała, że liczba wcześniej stosowanych DMARDs nie mogła przekroczyć 4. W niektórych zaznaczono również, że włączano chorych z niepowodzeniem DMARDs innych niż MTX. Mimo iż nie w każdym badaniu zaznaczono, że konieczne było stwierdzenie niepowodzenia leczenia, to kryterium o aktywności choroby jednoznacznie wskazywało na nieskuteczność terapii.

Do badań ORAL Step, Schiff 2014, REFLEX i RADIATE włączano chorych po niepowodzeniu ≥ 1 inhibitora TNF (brak skuteczności lub nietolerancja), w pozostałych badaniach wcześniejsze stosowanie leków biologicznych przeważnie było dozwolone, ale wymagano by było zakończone w określonym czasie przed rozpoczęciem badania. W niektórych badaniach zabronione było wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, w innych precyzowano, że chodziło o konkretny lek biologiczny, ten który miał być oceniany w danym badaniu.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, w większości badań zabronione było wcześniejsze stosowanie (w określonym czasie) leków będących w fazie badań, leków immunomodulujących i immunosupresyjnych, a także żywych lub atenuowanych szczepionek.

Kryteria selekcji pacjentów do badań były dość spójne w kontekście wymogów dotyczących charakterystyki jednostki chorobowej i jej wcześniejszego leczenia – Tabela 163 prezentuje te kryteria.

Tabela 172. Kryteria selekcji pacjentów do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Choroba		Wcześniejsze leczenie			
	diagnoza	nasilenie	MTX	pozostałe csDMARDs	leki biologiczne	wykluczenie
<u>TOFA vs PBO</u> (terapia skojarzona z csDMARDs)						
<i>ORAL Step</i>	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba, umiarkowana do ciężkiej: TJC \geq 6 (z 68), SJC \geq 6 (z 66) i OB > 28 mm/h lub CRP > 7 mg/l	MTX p.o. lub pozajelitowo nieprzerwanie \geq 4 mies. przed pierwszą dawką w badaniu (dawka stabilna 7,5-25 mg/tydz. \geq 6 tyg., w Irlandii 7,5-20 mg/tydz.)		niepowodzenie \geq 1 inh TNF (brak skuteczności lub nietolerancja)	
<i>ORAL Scan</i>	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: TJC \geq 6 (z 68), SJC \geq 6 (z 66) i OB > 28 mm/h lub CRP > 7 mg/l; erozja \geq 3 stawów przedramienia i nadgarstka lub stóp widoczne w RTG lub (w przypadku niedostępnych zdjęć RTG) obecność czynnika reumatoidalnego IgM lub przeciwciał anti-CCP	MTX (dawka stabilna 15-25 mg/tydz. \geq 6 tyg., dawka < 15 mg/tydz. dozwolona w przyp. toksyczności)	dozwolone wcześniejsze stos. csDMARDs	dozwolone wcześniejsze stos. bDMARDs	
<i>ORAL Sync</i>	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: TJC \geq 4 (z 68), SJC \geq 4 (z 66) i OB > 28 mm/h lub CRP > 66,7 nmol/l;	w przyp. stos. MTX (\leq 25 mg/tydz.) konieczne \geq 4 mies. jego stos. (dawka stabilna \geq 6 tyg.) przed otrzymaniem TOFA	niepowodzenie \geq 1 csDMARD w dawce stabilnej; kontynuacja csDMARDs w stabilnej dawce w trakcie badania	niepowodzenie \geq 1 bDMARD w dawce stabilnej; zakończenie bDMARDs przed rozpoczęciem badania	zakończenie silnych leków immunosupresyjnych (tj. cyklosporyna i AZA) przed rozpoczęciem badania
<i>Kremer 2012</i>	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania \geq 6 mies.	aktywna choroba: TJC \geq 6 (z 68), SJC \geq 6 (z 66) i OB > GGN lub CRP > 7 mg/l	MTX p.o. lub pozajelitowo nieprzerwanie \geq 4 mies. przed pierwszą dawką w badaniu (dawka stabilna 7,5-25 mg/tydz. \geq 6 tyg.; stabilna dawka < 15 mg/tydz. dozwolona w przypadku nietolerancji wyższej dawki)	zakończenie stos. innych DMARDs (niebiologicznych i biologicznych) i terapii immunosupresyjnej \geq 4 tyg. przed pierwszą dawką leku w badaniu	zakończenie stos. \geq 4 tyg. przed pierwszą dawką leku w badaniu (8 tyg. dla ADA i INF, 3 mies. dla ABA)	
<i>Tanaka 2011</i>	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: TJC \geq 6 (z 68), SJC \geq 6 (z 66) i OB > GGN lub CRP > 7 mg/l	niepowodzenie MTX stos. nieprzerwanie \geq 4 mies. (dawka \geq 6 mg/tydz. przez \geq 6 tyg., max dozwolona dawka w Japonii 8 mg/tydz.)	zakończenie stos. innych DMARDs (niebiologicznych i biologicznych) i terapii immunosupresyjnej \geq 4 tyg. przed pierwszą dawką leku w badaniu	zakończenie stos. \geq 4 tyg. przed pierwszą dawką leku w badaniu (8 tyg. dla ADA i INF, 3 mies. dla ABA)	
<u>TOFA vs ADA</u> (w monoterapii lub skojarzeniu z MTX)						
<i>ORAL Standard</i>	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: TJC \geq 6 (z 68), SJC \geq 6 (z 66) i OB > 28 mm/h lub CRP > 7 mg/l	niepowodzenie MTX (dawka 7,5-25 mg/tydz.)	zabronione	zabronione	aktualne stos. innych leków przeciwreumatycznych, w tym biologicznych; wcześniejsze

Badanie	Choroba		Wcześniejsze leczenie			
	diagnoza	nasilenie	MTX	pozostałe csDMARDs	leki biologiczne	wykluczanie
						stos. ADA; brak odpowiedzi na wcześniejsze stos. biologicznych anty-TNF
<i>ORAL Strategy</i>	diagnoza RZS wg ACR/EULAR	aktywna choroba: TJC \geq 4 (z 28), SJC \geq 4 (z 28), CRP \geq 3 mg/l, klasyfikacja sprawności 1-3	niepowodzenie MTX (dawka 15-25 mg/tydz.)	zakończenie konwencjonalnych DMARDs (innych niż MTX) \geq 4 tyg. lub 5 okresów półtrwania (w zależności co większe) przed rozpoczęciem badania	dozwolone niepowodzenie leków biologicznych (brak skuteczności lub nietolerancja), ale zakończenie leczenia przed randomizacją (RTX lub inne leki immunomodulujące 52 tyg., ABA, CER i TOC 12 tyg., GOL 10 tyg., INF 8 tyg., ANA i ETN 4 tyg.); wykluczano chorych z brakiem skuteczności lub AEs związ. ze stos. anty-TNF lub leczonych TOFA lub ADA	żywe szczepionki w okresie 6 tyg. przed włączeniem do badania (lub zaplanowane 6 tyg. po jego zakończeniu)
<u>TOFA mono vs PBO</u>						
<i>Fleischmann 2012</i>	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania \geq 6 mies.	aktywna choroba: TJC \geq 6 (z 68), SJC \geq 6 (z 66) i OB > GGN lub CRP > 7 mg/l		niepowodzenie \geq 1 DMARD (brak skuteczności lub nietolerancja); zakończenie wszystkich DMARDs (wyj. leki antymalaryczne)	zabronione stos. ADA	niepowodzenie \geq 1 inh TNF (brak skuteczności lub nietolerancja)
<i>Kremer 2009</i>	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: TJC \geq 9 (z 68), SJC \geq 6 (z 66) i \geq 2 z poniższych: poranna sztywność stawów \geq 45 min, OB \geq 28 mm/h, CRP \geq 10 mg/l	niepowodzenie MTX (brak skuteczności lub nietolerancja)	zakończenie stos. innych DMARDs i terapii immunosupresyjnej/immunomodulacyjnej \geq 4 tyg. przed pierwszą dawką leku w badaniu (8 tyg. dla ADA i INF)	lub niepowodzenie ETN, INF, ADA (brak skuteczności lub nietolerancja); zakończenie leków biologicznych w odp. czasie przed badaniem	
<i>ORAL Solo</i>	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: TJC \geq 6 (z 68), SJC \geq 6 (z 66) i OB > 28 mm/h lub CRP > 7 mg/l		niepowodzenie \geq 1 DMARD niebiologicznego lub biologicznego (brak skuteczności lub nietolerancja); stos. DMARDs zakończone (wyj. leki przeciwmalaryczne)	niepowodzenie \geq 1 DMARD niebiologicznego lub biologicznego	stos. leków immunomodulujących (<i>lymphocyte-depleting therapies</i>) lub środków alkilujących
<i>Tanaka 2015</i>	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: TJC \geq 6, SJC \geq 6 i OB > GGN lub CRP > 7 mg/l		niepowodzenie \geq 1 DMARD niebiologicznego lub biologicznego (zakończony \geq 4 tyg. przed pierwszą dawką w badaniu)	niepowodzenie \geq 1 DMARD niebiologicznego lub biologicznego (zakończony \geq 4 tyg. przed pierwszą dawką w badaniu)	
<u>ETN vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)</u>						
<i>Moreland 1999</i>	diagnoza RZS	aktywna choroba: TJC \geq 12, SJC \geq 10 i OB \geq 28 mm/h lub CRP > 20 mg/l lub	niepowodzenie MTX, w przyp. jego	niepowodzenie 1-4 DMARDs (AZA, MTX, SSZ, penicylamina, HCQ,		

Badanie	Choroba		Wcześniejsze leczenie			
	diagnoza	nasilenie	MTX	pozostałe csDMARDs	leki biologiczne	wykluczanie
		poranna sztywność stawów > 45 min; klasyfikacja sprawności 1-3	stos.	złoto); zakończenie DMARDs ≥ 1 mies. przed rozpoczęciem badania		
Takeuchi 2013	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≤ 10 lat	aktywna choroba: TJC ≥ 6, SJC ≥ 6 i OB ≥ 28 mm/h lub poranna sztywność stawów > 45 min	zabronione wcześniejsze niepowodzenie MTX (brak skuteczności lub istotna toksyczność) lub przeciwwskazania do jego stos.	niepowodzenie ≥ 1 DMARDs; zabronione stos. DMARDs w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania	zabronione wcześniejsze stos. ETN lub innego inh TNF; zabronione stos. leków biologicznych w okresie 3 mies. (6 mies. dla CYC) przed włączeniem ; zabronione przeciwwskazania do ETN	zabronione stos. leków będących w fazie badań w okresie 3 mies. przed włączeniem
Hobbs 2015	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies.	umiarkowanie aktywna choroba: DAS28(CRP) > 3,2 i ≤ 5,1, TJC ≥ 3, SJC ≥ 3; klasyfikacja sprawności 1-3	stos. MTX ≥ 3 mies. (dawka stabilna 15-25 mg/tydz. ≥ 8 tyg.)	w razie przeciwwskazań do MTX dozwolone wcześniejsze stos. SSZ, LEF, HCQ i/lub minocykliny	zabronione stos. > 1 bDMARDs zarejestrowanych lub będących w fazie badań (stos. 1 bDMARD dozwolone pod warunkiem okresu stos. ≤ 8 tyg., zakończonego > 2 mies. przed rozpoczęciem badania)	
APPEAL	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: DAS28 ≥ 3,2, i OB ≥ 28 mm/h lub poranna sztywność stawów ≥ 45 min; klasyfikacja sprawności 1-3	niepowodzenie MTX (dawka stabilna 7,5-25 mg/tydz. przez ≥ 3 mies.)	zabronione stos. DMARDs innych niż MTX w okresie 3 mies. przed skryningiem	zabronione wcześniejsze lub aktualne stos. ETN, innych inh TNFα lub innych leków biologicznych w okresie 3 mies. przed skryningiem	zabronione żywe lub atenuowane szczepionki, leki biologiczne
Combe 2006	diagnoza RZS; czas trwania ≤ 20 lat	aktywna choroba: TJC ≥ 10, SJC ≥ 6, OB ≥ 28 mm/h lub CRP ≥ 20 mg/l lub poranna sztywność stawów ≥ 45 min; klasyfikacja sprawności 1-3		niepowodzenie SSZ (stabilne dawki 2-3 g dziennie) stos. ≥ 4 mies. przed skryningiem, bez objawów nietolerancji; zabronione stos. DMARDs innych niż SSZ w okresie 3 mies. przed rozpoczęciem badania	zabronione stos. ETN oraz innych inh TNFα	zabronione immunosupresyjne leki biologiczne lub cyklofosfamid w okresie 6 mies. przed skryningiem
ESCAPE		aktywna choroba: TJC ≥ 6 (z 28), SJC ≥ 4 (z 28), OB ≥ 28 mm/h lub CRP ≥ 10 mg/l; ≥ 1 z: obecność (lub w historii) czynnika reumatoidalnego lub erozja stawów widoczna w RTG lub obecność przeciwciał ACCP; klasyfikacja sprawności 1-3	stos. MTX 6 mies. przed randomizacją (dawka stabilna 5-25 mg/tydz. ≥ 6 tyg. przed randomizacją)	zabronione LEF, SSZ, AZA, cyklosporyna, HCQ w okresie 4 tyg. przed randomizacją	zabronione leki biologiczne i anty-TNF w okresie 56 dni przed randomizacją (dla RTX 12 mies.), wcześniejsze stos. ETN	stos. złota w okresie 12 mies. przed randomizacją, żywe lub atenuowane szczepionki w okresie 4 tyg. przed randomizacją i w czasie badania
TEMPO	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6	aktywna choroba: TJC ≥ 12, SJC ≥ 10, ≥ 1 z: OB ≥ 28 mm/h lub CRP ≥ 20 mg/l lub poranna sztywność stawów ≥ 45 min;	wcześniejsze stos. MTX dozwolone od warunkiem jego zakończenia > 6 mies. przed włączeniem do badania i braku jego nietolerancji lub sku-	niepowodzenie ≥ 1 DMARD (inny niż MTX); zabronione stos. DMARDs w okresie	zabronione stos. ETN lub innych inh TNF	zabronione immunosupresyjne leki w okresie 6 mies. przed skryningiem, leki będące w fazie

Badanie	Choroba		Wcześniejsze leczenie			
	diagnoza	nasilenie	MTX	pozostałe csDMARDs	leki biologiczne	wykluczanie
	mies., ≤ 20 lat	klasyfikacja sprawności 1-3	teczności	4 tyg. przed rozpoczęciem badania		badan w okresie 3 mies. przed skryningiem
<i>Machado 2014</i>	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: SJC > 6, TJC > 8, OB ≥ 28 mm/h	niepowodzenie monoterapii MTX stos. ≥ 3 mies. (dawka 7,5-25 mg/tydz.); zabroniony brak tolerancji MTX	stos. DMARDs (innych niż MTX) w okresie 3 mies. przed włączeniem; zabroniony brak tolerancji SSZ lub HCQ	zabronione stos. ETN lub innych leków biologicznych	
<i>RACAT</i>	diagnoza RZS wg ACR	DAS28 ≥ 4,4	stos. MTX (stabilna dawka 15-20 mg/tydz. przez ≥ 3 mies.)	zabronione stos. LEF, cyklosporyny, złota, AZA, ANA lub penicylaminy w skojarzeniu z MTX ≥ 8 tyg. przed randomizacją	stos. inh TNFα przez > 5 tyg.; wcześniejsze stos. inh TNFα zakończone z innych przyczyn niż nietolerancja lub brak skuteczności; stos. ETN zakończone ≥ 4 tyg., ADA lub INF ≥ 8 tyg. przed skryningiem	wykluczano chorych z reakcjami nadwrażliwości na badane leki lub wcześniejszą nietolerancją MTX; stos. MTX, SSZ lub HCQ w skojarzeniu przez > 4 tyg. w okresie 4 tyg. od skryningu; zabronione stos. CYC; zabronione stos. żywych szczepionek 980 dni przed włączeniem do badania
<i>Weinblatt 1999</i>	diagnoza RZS wg ARA	aktywna choroba: SJC > 6, TJC > 6, klasyfikacja sprawności 1-3	stos. MTX ≥ 6 mies. (stabilna dawka 15-25 mg/tydz. przez ostatnie 4 tyg., u chorych z brakiem tolerancji dopuszczano dawkę 10 mg/tydz.)	zakończenie stos. SSZ i HCQ ≥ 2 tyg. i DMARDs inne niż MTX ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu		
<i>ENCOURAGE</i>	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania < 5 lat	umiarkowane nasilenie choroby: DAS28 ≥ 3,2 i ≤ 5,1	stos. MTX	stos. csDMARDs (w tym MTX) ≥ 3 mies.; zakończenie DMARDs (INF ≥ 8 tyg., ADA ≥ 2 tyg., TOC ≥ 4 tyg.) przed rozpoczęciem badania	spełnienie kryteriów do stos. anty-TNF	
<i>Lan 2004</i>	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania > 1 rok	aktywna choroba: SJC > 6, TJC > 6 przez ≥ 3 mies.	stos. MTX (stabilna dawka 12,5-20 mg/tydz.)	zabronione stos. DMARDs innych niż MTX w okresie 4 tyg. przed włączeniem; zabronione leczenie towarzyszące HCQ, SSZ, AZA, złotem, MMF, minocyklina i inne DMARDs	zabronione stos. ETN, przeciwciał przeciwko TNFα	zabronione stos. przeciwciał anty-CD4, DAB IL-2; leków będących w fazie badań w okresie 4 tyg. żywych szczepionek w okresie 3 mies., CYC 6 mies. przed badaniem; leków będących w fazie badań w trakcie

Badanie	Choroba		Wcześniejsze leczenie			
	diagnoza	nasilenie	MTX	pozostałe csDMARDs	leki biologiczne	wykluczanie badania
<u>ETN+MTX vs ETN</u>						
JESMR	diagnoza RZS wg ACR	SJC \geq 6, TJC \geq 6, i CRP > 2 mg/dl lub OB \geq 28 mm/h; klasyfikacja sprawności 1-3	niepowodzenie MTX stos. \geq 3 mies. (dawka stabilna, \geq 6 mg/tydz. przez \geq 4 tyg. przed włączeniem)	zabronione stos. terapii anty-RZS innej niż MTX	spełnienie japońskich kryteriów do stos. ETN; zabronione wcześniejsze stos. ETN lub innych leków biologicznych	
ADORE	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: DAS28 \geq 3,2 lub SJC \geq 5, TJC \geq 5 i OB \geq 10 mm/h; klasyfikacja sprawności 1-3	niepowodzenie MTX stos. \geq 3 mies. (dawka stabilna, \geq 12,5 mg/tydz. przez \geq 6 tyg. przed włączeniem)	zabronione stos. DMARDs (innych niż MTX) w okresie 12 tyg. przed skryningiem	zabronione wcześniejsze stos. ETN lub innych leków biologicznych	
<u>ETN vs INF (terapia skojarzona z MTX)</u>						
De Filippis 2006	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania > 2 lata	aktywna choroba: SJC > 3; i \geq 3 z poniższych: OB > 28 mm/h, CRP > 1,9 mg/dl, poranna sztywność > 45 min., SJC > 5 i TJC > 10	niepowodzenie MTX (w dawce stabilnej, 10-15 mg/tydz.) w czasie 3 mies. przed włączeniem	niepowodzenie DMARDs stos. > 6 mies.	zabronione inh TNF	
<u>ADA vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)</u>						
Chen 2009	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania > 1 rok	aktywna choroba: SJC > 6, TJC > 9 przez \geq 3 mies.	MTX (dawka stabilna 10-15 mg/tydz.)	zakończenie DMARDs innych niż MTX \geq 4 tyg. przed włączeniem; zabronione stos. innych DMARDs, HCQ, SSZ, azatiopryny, cyklofosfamidu, minocykliny, mykofenolanu mofetylu w trakcie badania	zabronione inh TNF α (w tym ADA)	zabronione środki alkilujące, tj. chlorambucyl lub cyklofosamid, leki biologiczne będące w fazie badań, w tym przeciwciała anty-CD4, inne leki będące w fazie badań w okresie poprzednich 30 dni, żywe szczepionki w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania
STAR	diagnoza RZS wg ACR; diagnoza \geq 3 mies.	aktywna choroba: SJC \geq 6, TJC \geq 9		stos. \geq 1 DMARDs, oprócz MTX; dozwolone DMARDs: chlorochina, HCQ, LEF, MTX, złoto, SSZ, lub ich skojarzenie	zabronione	terapia anty-CD4 lub biologiczne DMARD (np. antagoniści TNF, antagoniści receptora IL-1)
ALTARA	diagnoza RZS wg ACR; diagnoza \geq 6	aktywna choroba: TJC \geq 6 (z 68), SJC \geq 6 (z 66), CRP \geq 10 mg/l		niepowodzenie \geq 1 DMARDs, w tym MTX lub LEF, w stabilnej dawce \geq 3 mies.	zabroniona wcześniejsza terapia lekami biologicznymi	

Badanie	Choroba		Wcześniejsze leczenie			
	diagnoza	nasilenie	MTX	pozostałe csDMARDs	leki biologiczne	wykluczenie
	mies.					
DE019	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: TJC \geq 9 (z 68), SJC \geq 6 (z 66), CRP \geq 10 mg/l i dodatni wynik na obecność czynnika reumatoidalnego lub \geq 1 erozja stawu rąk i stóp widoczna w RTG	niepowodzenie MTX \geq 3 mies. (dawka stabilna 12,5-25 mg/tydz. \geq 4 tyg. lub \geq 10 mg/tydz. u osób nietolerujących MTX)		zabronione stos. antagonistów TNF	wcześniejsze stos. przeciwciał anti-CD4
Kim 2007	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: SJC \geq 6, TJC \geq 9	MTX \geq 6 mies. (dawka stabilna \geq 4 tyg.)	stos. \geq 1 DMARDs, inny niż MTX; niepowodzenie \leq 4 DMARDs innych niż MTX		
RA-BEAM	diagnoza RZS	aktywna choroba: TJC \geq 6 (z 68), SJC \geq 6 (z 66), CRP \geq 6 mg/l; \geq 3 erozje stawów (dłoni, nadgarstków i stóp widoczne w RTG) lub \geq 1 erozja stawu i dodatni wynik na obecność czynnika reumatoidalnego lub ACPAs	niepowodzenie MTX stos. \geq 3 mies. (dawka stabilna 15-25 mg/tydz. \geq 8 tyg., z wyj. konieczności stos. mniejszej dawki)		zabronione wcześniejsze stos. biologicznych DMARDs	
ARMADA	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba: TJC \geq 9 (z 68), SJC \geq 6 (z 66)	MTX \geq 6 mies. (dawka stabilna 12,5-25 mg/tydz. \geq 4 tyg. lub \geq 10 mg/tydz. u osób nietolerujących MTX)	niepowodzenie \geq 1 DMARDs, inny niż MTX; niepowodzenie \leq 4 DMARDs innych niż MTX	zabronione stos. antagonistów TNF	wcześniejsze stos. przeciwciał anti-CD4
AUGUST II	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania \geq 6 mies.	aktywna choroba: TJC \geq 8 (z 68), SJC \geq 8 (z 66), CRP \geq 10 mg/l i/lub OB \geq 28 mm/h	niepowodzenie MTX stos. \geq 3 mies. (dawka stabilna 15-25 mg/tydz. \geq 4 tyg.)	zabronione stos. DMARDs innych niż MTX	nieleczeni antagonistami TNF	stos. leków zatwierdzonych biologicznych lub będących w fazie badań; stos. żywych szczepionek lub immunoglobulin \leq 4 tyg. przed rozpoczęciem badania
<u>ADA vs ETN</u> (terapia skojarzona z csDMARDs)						
RED SEA	diagnoza RZS wg ACR		niepowodzenie MTX	niepowodzenie \geq 2 DMARDs (w tym MTX)		
<u>ADA vs CER</u> (terapia skojarzona z MTX)						
EXXELERATE	diagnoza RZS wg ACR/EULAR	obecne czynniki prognostyczne progresji choroby; aktywna choroba: DAS28(OB) $>$ 3,2, SJC \geq 4 (z 28), podwyższone stęż. białek ostrej fazy (hsCRP \geq 10 mg/l [norma: 0-3	niepowodzenie MTX $>$ 3 mies. (dawka stabilna 15-25 mg/tydz. p.o./sc przez \geq 4 tyg.)		brak wcześniejszego leczenia biologicznymi DMARDs	stos. SSZ lub HCQ $<$ 4 tyg. przed rozpoczęciem

Badanie	Choroba		Wcześniejsze leczenie			
	diagnoza	nasilenie mg/l, OB ≥ 28 mm/h)	MTX	pozostałe csDMARDs	leki biologiczne	wykluczanie
<u>ADA vs TOC</u>						
ADACTA	diagnoza RZS; czas trwania ≥ 6 mies.	DAS28 > 5,1 (z 28), TJC ≥ 8 (z 68), SJC ≥ 6 (z 66), OB ≥ 28 mm/h lub CRP > 10 mg/l	stos. MTX, brak tolerancji lub brak wskazań do jego kontynuacji	zakończenie csDMARDs ≥ 2 tyg. (LEF ≥ 12 tyg.) przed badaniem	zabronione bDMARDs	
<u>CER vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)</u>						
FAST4WARD	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies.	aktywna choroba: TJC ≥ 9 (z 68), SJC ≥ 9 (z 66) i ≥ 1 z 3: poranna sztywność stawów ≥ 45 min, OB ≥ 28 mm/h lub CRP > 10 mg/l		nieprowadzenie ≥ 1 DMARDs (brak skuteczności lub nietolerancja); zakończenie DMARDs ≥ 4 tyg. (lub 5 okresów półtrwania) przed poda- niem dawki leku	zabronione stos. leków biologicz- nych w okresie poprzednich 6 mies. lub wcześniejsze stos. inh TNFα	
HIKARI	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies., ale < 15 lat	aktywna choroba: TJC ≥ 6 (z 68), SJC ≥ 6 (z 66) i OB ≥ 28 mm/h lub CRP > 2 mg/dl	brak możliwości stos. MTX (wcz- ześniejsza nieskuteczność lub nietole- rancja); zakończenie MTX ≥ 4 tyg. przed włączeniem	nieprowadzenie ≥ 1 DMARDs (w tym MTX); dozwolone stos. DMARDs (innych niż MTX) pod warunkiem stabilnych dawk ≥ 4 tyg. przed podaniem leku	zabronione stos. leków biologicz- nych w okresie poprzednich 6 mies. (ETN 3 mies.); zabronione stos. ≥ 2 inh TNF; wczesne niepowodzenie wcześni- szej terapii inh TNF	stos. leków będących w fazie badań w okresie poprzednich 3 mies.
Choy 2012	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies.	aktywna choroba: TJC ≥ 9, SJC ≥ 9 i ≥ 1 z 3: poranna sztywność stawów ≥ 45 min, OB ≥ 28 mm/h lub CRP > 10 mg/l	stos. MTX ≥ 6 mies. (dawka stabilna 15-25 mg/tydz. ≥ 8 tyg., 10-15 mg/tydz. u chorych z nietolerancją większej dawki)	zakończenie DMARDs innych niż MTX ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia	inh TNFα	stos. leków będących w fazie badań, niezareje- strowanych lub biolo- gicznych w poprzednich 6 mies.
RAPID 1	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies., ale < 15 lat	aktywna choroba: TJC ≥ 9, SJC ≥ 9, OB ≥ 30 mm/h lub CRP > 15 mg/l	stos. MTX ≥ 6 mies. (dawka stabil- na ≥ 10 mg/tydz. ≥ 8 tyg.)		stos. leków biologicznych w okresie poprzednich 6 mies. (lub ETN i/lub ANA 3 mies.) lub nadwrażliwość lub reakcje anafilaktyczne na leki biologiczne; niepowodzenie na leki anty-TNF	
Schiff 2014	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania > 6 mies.	aktywna choroba: TJC ≥ 6 (z 28), SJC ≥ 6 (z 28), podwyższona CRP lub CDAI ≥ 12; klasyfikacja sprawności fizycznej 1-3 (functional Class 1-3)	stos. MTX p.o. nieprzerwanie przez ≥ 3 mies. przed początkiem badania	lub stos. csDMARDs nieprzerwanie przez ≥ 3 mies. przed początkiem badania	nieprowadzenie inh TNF (brak skuteczności lub nietolerancja), innych niż CER, zakończenie ≥ 28 dni przed początkiem badania	zabronione leki immu- nomodulujące (<i>B cell depleting agent</i>) w okresie 6 mies. przed włączeniem
RAPID 2	diagnoza RZS wg ACR;	aktywna choroba: TJC ≥ 9, SJC ≥ 9, OB ≥ 30 mm/h lub CRP > 15 mg/l	stos. MTX ≥ 6 mies. (dawka stabil- na ≥ 10 mg/tydz. ≥ 8 tyg.)	zakończenie DMARDs innych niż MTX ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem	stos. leków biologicznych w okresie poprzednich 6 mies. (lub ETN i/lub	stos. leków będących w fazie badań 3 mies.

Badanie	Choroba		Wcześniejsze leczenie			
	diagnoza	nasilenie	MTX	pozostałe csDMARDs	leki biologiczne	wykluczanie
	czas trwania \geq 6 mies., ale $<$ 15 lat			leczenia	ANA 3 mies.) lub nadwrażliwość lub reakcje anafilaktyczne na leki biologiczne; niepowodzenie na leki anty-TNF	przed rozpoczęciem badania; stos. żywych lub atenuowanych szczepionek w okresie 8 tyg. przed włączeniem
<i>REALISTIC</i>	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania \geq 3 mies.	aktywna choroba: TJC \geq 5 (z 28), SJC \geq 4 (z 28), OB \geq 28 mm/h lub CRP $>$ 10 mg/l		niepowodzenie (brak skuteczności lub nietolerancja) \geq 1 DMARDs (MTX, LEF, SSZ, chlorochina lub HCQ, AZA lub złoto)	zakończenie leków biologicznych \geq 2 mies. przed włączeniem (ETN i ANA \geq 1 mies.); zabronione stos. $>$ 2 inh TNF, RTX lub ABA	w okresie 3 mies. przed włączeniem zabronione stos. DMARDs: cyklosporyna, CYC, MMF, chlorambucyl i penicylamina
<i>J-RAPID</i>	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania \geq 6 mies., ale $<$ 15 lat	aktywna choroba: TJC \geq 9 (z 68), SJC \geq 9 (z 66), i \geq 1: OB \geq 30 mm/h lub CRP $>$ 15 mg/l	stos. MTX \geq 6 mies. przed włączeniem (dawka stabilna 6-8 mg/tydz. \geq 8 tyg.)	zabronione stos. DMARDs (z wyj. MTX) w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania	zabronione stos. leków biologicznych w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania; zabronione stos. \geq 2 inh TNF; wykluczano chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze inh TNF, ciężką nadwrażliwością lub reakcją anafilaktyczną	stos. leków będących w fazie badań w okresie 3 mies. przed rozpoczęciem badania; stos. pozajelitowych GKS, dostawowego kwasu hialuronowego, AZA, cyklosporyny w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania
<u>GOL vs PBO</u> (terapia skojarzona z MTX)						
<i>Kay 2008</i>	diagnoza RZS wg ACR (dawniej ARA); diagnoza \geq 3 mies.	aktywna choroba mimo MTX: TJC \geq 6, SJC \geq 6 i \geq 2 z poniższych: poranna sztywność stawów \geq 30 min, OB \geq 28 mm/h, CRP \geq 1,5 mg/dl	niepowodzenie MTX $>$ 3 mies. (dawka stabilna \geq 10 mg/tydz. przez \geq 4 tyg.)			
<i>GO-FORWARD</i>	diagnoza RZS wg ACR; diagnoza \geq 3 mies.	aktywna choroba: TJC \geq 4 (z 68), SJC \geq 4 (z 66) i \geq 2 z poniższych: poranna sztywność stawów \geq 30 min, OB \geq 28 mm/h, CRP \geq 2 mg/dl, erozja kości widoczna w RTG, dodatni wynik testu na obecność przeciwciała anty-CCP lub czynnika reumatoidalnego RF	stos. MTX $>$ 3 mies. (tolerowana dawka stabilna 15-25 mg/tydz. przez \geq 4 tyg.)	zabronione DMARDs inne niż MTX	zabronione stos. anty-TNF, RTX, anakinry, natalizumabu	stos. leków cytotoksycznych
<i>Li 2016</i>	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania \geq 6	aktywna choroba mimo MTX: TJC \geq 4 (z 68), SJC \geq 4 (z 66), i CRP \geq 1,5 mg/dl lub OB \geq 28 mm/h, obecność IgG przeciw-	niepowodzenie MTX (dawka stabilna 7,5-20 mg/tydz. przez \geq 4 tyg.)	zabronione DMARDs inne niż MTX w czasie \leq 4 tyg.	zabronione leki biologiczne	

Badanie	Choroba		Wcześniejsze leczenie			
	diagnoza	nasilenie	MTX	pozostałe csDMARDs	leki biologiczne	wykluczanie
	mies.	ciał ACCP lub czynnika reumatoidalnego				
<i>GO-FORTH</i>	diagnoza RZS wg ACR; diagnoza ≥ 3 mies.	aktywna choroba mimo MTX: TJC ≥ 4 (z 68), SJC ≥ 4 (z 66), i CRP $> 1,5$ mg/dl lub OB > 28 mm/h, poranna sztywność stawów ≥ 30 min, erozja kości widoczna w RTG, obecność przeciwciał ACCP lub czynnika reumatoidalnego	stos. MTX ≥ 3 mies. (p.o., stabilna dawka 6-8 mg/tydz. przez ≥ 4 tyg.)		zabronione leki biologiczne w czasie poprzednich 4 mies.	zabronione środki alkilujące (cyklofosfamid) lub jakiegokolwiek leki będące w fazie badań w czasie poprzednich 4 mies.
<u>INF vs PBO</u> (terapia skojarzona z MTX)						
<i>Abe 2006</i>	diagnoza RZS wg ARA; czas trwania ≥ 6 mies. przed włączeniem	TJC ≥ 6 (z 68), SJC ≥ 6 (z 66) i ≥ 2 z poniższych: poranna sztywność stawów ≥ 45 min, OB ≥ 28 mm/h, CRP ≥ 2 mg/dl	niepowodzenie MTX > 3 mies. (dawka stabilna ≥ 6 mg/tydz. przez ≥ 4 tyg.)	zabronione DMARDs, leki immunosupresyjne inne niż MTX 4 tyg. przed włączeniem		stos. GKS (dootrzewnowe, domięśniowe, dożylnie, zewnątrzoponowe), punkcja stawu lub plazmaferesa 4 tyg. przed włączeniem, środki alkilujące w okresie 5 lat przed włączeniem
<i>Kim 2013</i>	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba mimo MTX: TJC ≥ 6 , SJC ≥ 6 i ≥ 2 z poniższych: poranna sztywność stawów ≥ 45 min, OB > 28 mm/h, CRP > 2 mg/dl	niepowodzenie MTX (p.o. lub pozajelitowy) ≥ 3 mies. (dawka stabilna $\geq 12,5$ mg/tydz. przez ≥ 4 tyg.)	zakończenie DMARDs ≥ 4 tyg. (LEF ≥ 6 mies.) przed rozpoczęciem badania		
<i>ATTRACT</i>	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba mimo MTX: TJC ≥ 6 , SJC ≥ 6 i ≥ 2 z poniższych: poranna sztywność stawów ≥ 45 min, OB > 28 mm/h, CRP > 2 mg/dl	niepowodzenie MTX (p.o. lub pozajelitowy) ≥ 3 mies. bez przerwy stos. > 2 tyg. (dawka stabilna $\geq 12,5$ mg/tydz. przez ≥ 4 tyg.)	zabronione DMARDs inne niż MTX 4 tyg. przed włączeniem		stos. GKS dostawowych, domięśniowych, dożylnych 4 tyg. przed skryningiem; stos. anty-TNF, stos. DMARDs (cyklofosfamid, iperytu, chloramucyłu lub innych preparatów alkilujących)
<i>ATTEST</i>	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 1 rok	aktywna choroba mimo MTX: w momencie randomizacji TJC ≥ 12 , SJC ≥ 10 , CRP ≥ 1 mg/dl	niepowodzenie MTX ≥ 3 mies. (dawka stabilna ≥ 15 mg/tyg. ≥ 4 tyg.)	brak leczenia DMARDs innymi niż MTX przez ostatnie ≥ 4 tyg. (<i>wash-out</i>)		stos. abataceptu i anty-TNF
<i>START</i>	diagnoza RZS wg ACR (dawniej)	aktywna choroba mimo MTX: TJC ≥ 6 , SJC ≥ 6	niepowodzenie MTX > 3 mies. (dawka stabilna przez ≥ 4 tyg.)	dozwolone leczenie DMARD innymi niż MTX	zabronione (w tym INF)	stos. badanego leku (w ciągu 3 mies. lub 5

Badanie	Choroba		Wcześniejsze leczenie			
	diagnoza	nasilenie	MTX	pozostałe csDMARDs	leki biologiczne	wykluczanie
	ARA)					okresów półtrwania leku od skryningu) lub leku biologicznego zatwierdzonego lub w fazie badań w jakimkolwiek czasie przed włączeniem (z wyjątkiem szczepionek); stos. cyklofosfamid, iperytu, chlorambucylu, preparatów alkilujących, > 5 mg/kg cyklosporyny
Zhang 2006	diagnoza RZS wg ACR	aktywna choroba mimo MTX: TJC ≥ 8 (z 68), SJC ≥ 3 (z 66) i ≥ 2 z poniższych: poranna sztywność stawów ≥ 45 min, OB ≥ 28 mm/h, CRP > 1,5 × GGN	niepowodzenie MTX ≥ 3 mies. (dawka stabilna 7,5-20 mg/tydz. przez ≥ 4 tyg.)	dozwolone leczenie DMARD innymi niż MTX, ale terapia rozpoczęta > 4 tyg. przed włączeniem		stos. talidomidu lub innego anty-TNF ≤ 3 mies. przed włączeniem; rozpoczęcie DMARD ≤ 4 tyg. przed włączeniem
<u>RTX vs PBO</u> (terapia skojarzona z MTX)						
REFLEX	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies.	aktywna choroba: TJC ≥ 8 (z 68), SJC ≥ 8 (z 66), OB ≥ 28 mm/h, CRP > 1,5 mg/dl	stos. MTX ≥ 3 mies. (dawka stabilna 10-25 mg/tydz. przez ≥ 4 tyg.)			niepowodzenie lub nietolerancja INF (≥ 4 wlewy), ADA lub ETN (≥ 3 mies.); zakończenie stos. ETN ≥ 4 tyg., ADA i INF ≥ 8 tyg. przed randomizacją
<u>TOC vs PBO</u> (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)						
SATORI	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies.	choroba aktywna: TJC ≥ 6 (z 49), SJC ≥ 6 (z 46), OB ≥ 30 mm/h i CRP > 1,0 mg/dl; klasyfikacja sprawności fizycznej 1-3	niepowodzenie MTX, dawka stabilna 8 mg/tydz. przez ≥ 8 tyg.; zabroniona nietolerancja MTX	zakończenie DMARDs (innych niż MTX) ≥ 2 tyg. przed rozpoczęciem badania		zabronione stos. anty-TNF i LEF w okresie poprzednich 3 mies.
STREAM		TJC ≥ 6, SJC ≥ 6 i 1 z poniższych: OB ≥ 30 mm/h lub CRP > 1,0 mg/dl		zabronione stos. DMARDs w okresie 4 tyg. przed badaniem		
SAMURAI	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies. i < 5 lat	TJC ≥ 6 (z 49), SJC ≥ 6 (z 46), OB ≥ 30 mm/h i CRP > 2,0 mg/dl		niepowodzenie ≥ 1 DMARDs lub immunosupresantu		zabronione stos. anty-TNF i LEF w okresie poprzednich 3 mies.

Badanie	Choroba		Wcześniejsze leczenie			
	diagnoza	nasilenie	MTX	pozostałe csDMARDs	leki biologiczne	wykluczanie
RADIATE	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies.	choroba aktywna, umiarkowana do ciężkiej: TJC ≥ 8 , SJC ≥ 6 , OB ≥ 28 mm/h lub CRP $> 1,0$ mg/dl	stos. MTX ≥ 3 mies. (dawka stabilna przez ≥ 8 tyg.)	zakończenie DMARDs (innych niż MTX) przed rozpoczęciem badania (LEF ≥ 12 tyg.)	niepowodzenie ≥ 1 inh TNF w poprzednim roku; zakończenie ETN ≥ 2 tyg., INF lub ADA ≥ 8 tyg. przed rozpoczęciem badania	zabronione leki immunomodulujące (<i>cell depleting agents</i>)
TOWARD	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies.	choroba aktywna, umiarkowana do ciężkiej: TJC ≥ 8 , SJC ≥ 6 , OB ≥ 28 mm/h lub CRP $> 1,0$ mg/dl	dozwolony MTX w stabilnej dawce	DMARDs (MTX, chlorochina, HCQ, złoto, SSZ, AZA, LEF) w stabilnych dawkach ≥ 8 tyg. przed włączeniem	zabronione niepowodzenie ≥ 1 inh TNF	zabronione leki immunomodulujące (<i>cell depleting agents</i>)
LITHE	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies.	choroba aktywna, umiarkowana do ciężkiej: TJC ≥ 8 , SJC ≥ 6 , OB ≥ 28 mm/h lub CRP $> 1,0$ mg/dl; ≥ 1 erozja stawu widoczna w RTG; klasyfikacja sprawności fizycznej 1-3	niepowodzenie MTX stos. ≥ 3 mies. przed włączeniem (dawka stabilna 10-25 mg/tydz. przez ≥ 8 tyg.)	zakończenie DMARDs przed włączeniem do badania (LEF ≥ 12 tyg.)	zakończenie leków biologicznych przed włączeniem do badania (INF lub ADA ≥ 8 tyg., ETN ≥ 2 tyg.); zabronione niepowodzenie inh TNF	
CHARISMA	diagnoza RZS wg ACR (dawniej ARA); czas trwania ≥ 6 mies.	choroba aktywna: TJC ≥ 8 (z 28), SJC ≥ 6 (z 28), OB ≥ 28 mm/h i/lub CRP $> 1,0$ mg/dl	niepowodzenie MTX stos. ≥ 6 mies. (dawka stabilna 10-25 mg/tydz. ≥ 4 tyg. przed randomizacją)	zakończenie DMARDs (z wyj. MTX) ≥ 4 tyg. przed włączeniem do badania	zakończenie inh TNF ≥ 3 mies., LEF ≥ 6 mies. przed rozpoczęciem badania	
OPTION	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies.	choroba aktywna, umiarkowana do ciężkiej: TJC ≥ 8 , SJC ≥ 6 , OB ≥ 28 mm/h lub CRP $> 1,0$ mg/dl; klasyfikacja sprawności fizycznej 1-3	niepowodzenie MTX stos. ≥ 3 mies. przed włączeniem (dawka stabilna 10-25 mg/tydz. przez ≥ 8 tyg.)	zakończenie DMARDs (z wyj. MTX) przed włączeniem do badania (LEF ≥ 12 tyg.)	zakończenie leków biologicznych przed włączeniem do badania (INF lub ADA ≥ 8 tyg., ETN ≥ 2 tyg., ANA ≥ 1 tydz.); zabronione niepowodzenie inh TNF	
ROSE	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania ≥ 6 mies.	choroba aktywna: TJC ≥ 6 , SJC ≥ 6 , OB ≥ 28 mm/h i/lub CRP $> 95,24$ nmol/l		niepowodzenie DMARDs (stabilne dawki ≥ 7 tyg. przed rozpoczęciem badania); dozwolone DMARDs: MTX, HCQ, chlorochina, złoto, SSZ, AZA i LEF	zakończenie leków biologicznych przed randomizacją (np. ADA, ETN, INF, ABA, ANA, RTX)	
<u>TOC+MTX vs MTX</u>						
ACT-RAY	diagnoza RZS wg ACR	choroba aktywna: DAS28(OB) $> 4,4$ na początku badania i $\geq 4,0$ w momencie skryningu; erozja ≥ 1 stawu widoczna w RTG; klasyfikacja sprawności fizycznej 1-3	niepowodzenie MTX stos. przez ≥ 3 mies. (dawka stabilna, ≥ 15 mg/tydz. przez ≥ 6 tyg. przed włączeniem)	zabronione stos. DMARDs (innych niż MTX) w okresie 4 tyg. przed badaniem	zabronione stos. leków biologicznych (LEF w okresie 12 tyg.) 4 tyg. przed badaniem; zabronione wcześniejsze stos. TOC	zabronione stos. leków będących w fazie badań w okresie 4 tyg. (lub 5 okresów półtrwania) przed skryningiem, stos. preparatów alkilujących,

Badanie	Choroba		Wcześniejsze leczenie			
	diagnoza	nasilenie	MTX	pozostałe csDMARDs	leki biologiczne	wykluczanie
<i>SURPRISE</i>	diagnoza RZS wg ACR; czas trwania < 10 lat	choroba aktywna, umiarkowana do ciężkiej: DAS28(OB) >3,2	niepowodzenie MTX (dawka stabilna, ≥6 mg/tydz. przez ≥8 tyg. przed włączeniem)	zabronione stos. DMARDs (innych niż MTX) w okresie 8 tyg. przed badaniem	zabronione wcześniejsze stos. leków biologicznych (LEF w okresie 12 tyg., takrolimus 4 tyg. przed badaniem)	tj. CYC lub chlorambucyl lub radioterapia węzłów chłonnych

1.10.2.2. Wyjściowa charakterystyka włączonej populacji

W badaniach oceniano łącznie **22 432 chorych na RZS**. Tofacytynib w monoterapii otrzymywało 789 pacjentów, a w skojarzeniu z csDMARDs 1447. Informacje o liczbie chorych leczonych poszczególnymi lekami zawiera poniższa tabela.

Tabela 173. Liczba chorych otrzymująca poszczególne interwencje.

csDMARD	TOFA + csDMARD	ADA + csDMARD	CER + csDMARD	ETN + csDMARD	INF + csDMARD	TOC + csDMARD	GOL + csDMARD	RTX + csDMARD
6681	1447	2298	1934	1721	836	2427	657	308
PBO	TOFA	ADA	CER	ETN		TOC		
915	789	419	309	816		875		
Łącznie: 22 432								

Przeważającą większość włączonej populacji stanowiły kobiety, mężczyźni stanowili około 20% badanych. Wyjątkiem było badanie *RACAT*, w którym odsetek mężczyzn był większy – prawie 60%. Wiek chorych w poszczególnych badaniach był zbliżony, średnia wynosiła około 50 lat.

Średni czas trwania choroby ze wszystkich badań (bez uwzględniania wartości przedstawionych w postaci median) wyniósł około 8 lat (przeważnie powyżej 5 do maksymalnie 14 lat). W pięciu badaniach czas trwania był krótszy, poniżej 3 lat (*Takeuchi 2013*, *ENCOURAGE*, *SAMURAI*, *SURPRISE*), a w badaniu *CHARISMA* poniżej roku.

Informacje o wartości kwestionariusza DAS28 (lub DAS) odnaleziono w większości badań dla tofacytynibu, golimumabu, tocilizumabu i rytuksymabu (z wyjątkiem *Kremer 2009* – tofacytynib i *STREAM* – tocilizumab), natomiast dla pozostałych leków – w około połowie nie znaleziono takich danych (ETN – 5, ADA – 5, INF – 5).

Wyjątek stanowiły badania *Hobbs 2015* i *ENCOURAGE* (obydwa dotyczące etanerceptu), w których wartość była nieco niższa (4,9 i 4,3).

Oдноśnie aktywności choroby i wskaźników ogólnoustrojowych stanu zapalnego, w badaniach oceniano **populację z podwyższonymi wartościami OB** (powyżej górnej granicy normy, która wynosi 30 mm/h u kobiet > 50 roku życia i 20 mm/h u mężczyzn w takim wieku), w badaniu *RACAT* wartość wynosiła około 28 mm/h (kryteria selekcji nie precyzowały początkowej wartości tego parametru, ale w badaniach dla TOFA wartość 28 mm/h stanowiła minimum umożliwiające udział w badaniu). Średnia wartość OB ze wszystkich badań prezentujących takie dane (w 26 nie podano takich danych, a w 8 prezentowano wartości w postaci median lub średnich geometrycznych, które były większe niż 30)

wyniosła ok 47 mm/h. Najwyższe średnie wartości OB obserwowano w badaniach *SAMURAI* i *STRE-AM* (> 65 mm/h).

W większości badań (z wyjątkiem 11) podano również informacje o wyjściowej wartości CRP u chorych, dla którego norma wynosi < 5 mg/l, a u pacjentów z wartością > 10 mg/l stwierdza się stan zapalny. Spośród włączonych badań tylko w jednym (*Kim 2007*) średnia początkowa wartość CRP wyniosła ok 2,5 mg/l. Średnia obliczona ze wszystkich badań (bez tych podających wartości w postaci median lub średnich geometrycznych) wyniosła 33,6 mg/l, czyli znacznie przekraczała GGN. Najwyższe wartości CRP odnotowano w badaniu *TEMPO*, w którym wyniosły one 255 do 324 mg/l (w zależności od grupy) – w pozostałych badaniach nie przekroczyły wartości 70 mg/l. Natomiast w badaniach, w których dane prezentowano w postaci median lub średnich geometrycznych, wartości wynosiły od 8,0 do 30 mg/l.

Dane na temat liczby bolesnych/wrażliwych lub obrzękniętych stawów (TJC i SJC) zawiera większość badań, takich informacji nie zamieszczono w 9 publikacjach. **Średnia TJC wyniosła 30,0 a SJC 23,0** (w obliczeniach nie uwzględniono danych z 4 badań, w których podano mediany). W większości badań TJC wyniosła 20 do 30, natomiast SJC 10 do 20. Odpowiednio w 12 i 11 badaniach liczby te wyniosły ≥ 30 . Najmniejsze wartości TJC i SJC obserwowano w badaniu *ENCOURAGE* (odpowiednio 3,1 oraz 3,7), a także *SURPRISE* (odpowiednio 10 i 8,75).

Do terapii tofacytynibem oraz lekami biologicznymi (inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem) w ramach programu lekowego leczenia kwalifikuje się pacjentów po niepowodzeniu ≥ 2 DMARDs. Do raportu włączono badania, w których populację stanowili chorzy po niepowodzeniu DMARDs. W ponad połowie z nich przedstawiono informacje o **liczbie wcześniej stosowanych DMARDs – średnia obliczona na podstawie dostępnych danych wyniosła 2,1**. W 13 badaniach liczba ta była większa lub równa 2,0, a w 3 badaniach wyniosła 1,9, w 8 była niższa.

W 36 badaniach nie podano danych o średniej liczbie stosowanych wcześniej DMARDs. Jednak w wielu z nich zamieszczono informacje o odsetku chorych leczonych 1, 2, 3 lub więcej DMARDs. Po uwzględnieniu tych danych w obliczeniach średniej liczby stosowanych DMARDs wyniosła ona 2,0.

Zdecydowana większość badań oceniała populację w 100% leczoną wcześniej MTX (w niektórych nie podano takich danych w charakterystyce populacji, ale w kryteriach selekcji wymagano niepowodzenia tego leku). Dodatkowo w większości badań dotyczących populacji po niepowodzeniu klasycznych DMARDs, część włączonych chorych była wcześniej leczona również lekami biologicznymi, głównie anty-TNF. W badaniach tych leki biologiczne stosowało wcześniej od kilku procent do około 30-40% chorych (18 badań).

Odbłąbną grupę stanowią chorzy w całości po niepowodzeniu leków biologicznych (druga sieć porównania pośredniego). Grupa ta została wyodrębniona ze względu na kryteria programu lekowego, według których rytuksymab (jeden z komparatów) mogą otrzymać chorzy po niepowodzeniu leków biologicznych. W tej grupie badań 100% populacji otrzymywała wcześniej inhibitory TNF. W jedynym badaniu dotyczącym tego leku (*REFLEX*) średnia liczba stosowanych wcześniej inhibitorów TNF alfa wyniosła 1,5. W pozostałych badaniach, w których włączano populację po niepowodzeniu leków biologicznych (*ORAL Step*, *Schiff 2014*, *RADIATE*) liczba ta była podobna – wynosiła od 1,3 do 2,1. Chorzy włączeni do tych badań byli wcześniej leczeni również MTX, z wyjątkiem badania *Schiff 2014*, dla którego nie podano takich informacji, natomiast na podstawie kryteriów selekcji wiadomo, że włączano chorych leczonych wcześniej MTX lub innymi klasycznymi DMARDs.

Tabela 174. Wyjściowa charakterystyka włączonej populacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Grupa	N	% mężczyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania choroby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
<u>TOFA vs PBO</u> (terapia skojarzona z csDMARDs)												
ORAL Step	TOFA + csDMARDs	133	15%	55,4 (11,5)	13,0 (1,2-55,0)	OB: 6,5 (1,1) CRP: 5,4 (1,0)	47,8 (26,1)	19,3 (27,5)	28,40 (18,29)	16,20 (10,06)	MTX: 100% TNFi: 100% 1 TNFi: 63,2%, 2 TNFi: 27,8%, ≥3 TNFi: 8,3% ADA: 48,9%, CER: 6,8%, ETN: 48,9%, GOL: 3,8%, INF: 42,1% non-TNFi: 15,8% RTX: 4,5%, TOC: 3,8%	TNFi: 1,5 (0,7)
	csDMARDs	132	19,7%	54,4 (11,3)	11,3 (0,4-47,0)	OB: 6,4 (1,1) CRP: 5,4 (1,0)	46,7 (24,6)	16,7 (19,6)	28,19 (16,74)	17,17 (10,68)	MTX: 100% TNFi: 100% 1 TNFi: 65,2%, 2 TNFi: 28,0%, ≥3 TNFi: 6,8% ADA: 59,1%, CER: 8,3%, ETN: 43,2%, GOL: 5,3%, INF: 32,6% non-TNFi: 10,6% RTX: 1,5%, TOC: 2,3%	TNFi: 1,5 (0,7)
ORAL Scan	TOFA + csDMARDs	321	16,2%	53,7 (11,6)	8,9 (0,3-43,0)	OB: 6,34 (bd.) CRP: 5,22 (bd.)	50,1 (bd.)	15,5 (bd.)	24,1 (bd.)	14,1 (bd.)	MTX: 100% DMARDs (oprócz MTX): 60,1% TNFi: 19,3% non-TNFi: 5,3%	bd.
	csDMARDs	160	14,37%	52,66 (11,63)	9,15 (0,4-43,5)	OB: 6,27 (bd.) CRP: 5,16 (bd.)	51,06 (bd.)	13,73 (bd.)	22,95 (bd.)	14,25 (bd.)	MTX: 100% DMARDs (oprócz MTX): 67,46% TNFi: 9,41% non-TNFi: 31,1%	bd.
ORAL Sync	TOFA + csDMARDs	315	16,2%	52,7 (11,7)	8,1 (0,2-39,9)	OB: 6,27 (1,0)	50,5 (28,7)	17,68 (21,44)	25,0 (15,3)	14,5 (10,3)	DMARDs: 100% MTX: 86,7% TNFi: 7,3% non-TNFi: 2,2%	1,4
	csDMARDs	159	22,66%	52,06 (11,04)	9,85 (0,3-49,0)	OB: 6,29 (1,01)	50,14 (25,72)	16,71 (17,31)	24,53 (15,20)	14,25 (9,14)	DMARDs: 100% MTX: 83,5% TNFi: 6,3% non-TNFi: 3,8%	1,35

Badanie	Grupa	N	% mężczyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania choroby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
Kremer 2012	TOFA + csDMARDs	71	19,7%	52 (12,8)	9,0 (0,5-46,0)	OB: 6,1 (bd.) CRP: 5,1 (bd.)	bd.	18,0 (bd.)	21,5 (bd.)	14,1 (bd.)	MTX: 100% ≥1 TNFi: 5,6%	1,7
	csDMARDs	69	18,8%	53 (11,6)	9,2 (0,5-39,0)	OB: 6,1 (bd.) CRP: 5,3 (bd.)	bd.	18,9 (bd.)	21,6 (bd.)	15,7 (bd.)	MTX: 100% ≥1 TNFi: 2,0%	1,7
Tanaka 2011	TOFA + csDMARDs	27	18,5%	50,0 (9,8)	8,3 (1,1-26,0)	OB: 6,0 (bd.) CRP: 5,0 (bd.)	bd.	16,6 (bd.)	17,8 (bd.)	15,6 (bd.)	MTX: 100%	bd.
	csDMARDs	28	10,7%	50,6 (12,4)	8,4 (0,6-24,0)	OB: 6,0 (bd.) CRP: 5,0 (bd.)	bd.	22,3 (bd.)	16,4 (bd.)	13,8 (bd.)	MTX: 100%	bd.
<u>TOFA vs ADA</u> (w monoterapii lub skojarzeniu z MTX)												
ORAL Standard	TOFA + csDMARDs	204	14,7%	53,0 (11,9)	7,6 (bd.)	OB: 6,6 (bd.) CRP: 5,4 (bd.)	48,6 (bd.)	14,9 (bd.)	28,5 (bd.)	16,7 (bd.)	MTX: 100% inne DMARDs: 53,4% TNFi: 5,9% non-TNFi: 1,0%	bd.
	ADA + csDMARDs	204	20,6%	52,5 (11,7)	8,1 (bd.)	OB: 6,4 (bd.) CRP: 5,3 (bd.)	48,5 (bd.)	17,5 (bd.)	26,7 (bd.)	16,4 (bd.)	MTX: 100% inne DMARDs: 55,9% TNFi: 7,8% non-TNFi: 1,5%	bd.
	csDMARDs	108	24,07%	53,77 (13,76)	7,91 (bd.)	OB: 6,46 (bd.) CRP: 5,46 (bd.)	47,98 (bd.)	16,11 (bd.)	27,32 (bd.)	16,66 (bd.)	MTX: 100% inne DMARDs: 54,7% TNFi: 8,3% non-TNFi: 5,5%	bd.
ORAL Strategy	TOFA mono	384	17%	49,7 (12,2)	mediana 6,1 (0,2-41,6)	OB: 6,5 (0,9) CRP: 5,7 (0,9)	bd.	hsCRP: 16,6 (19,3)	15,4 (6,5)	11,2 (5,6)	MTX: 100% inne csDMARDs: 32% TNFi: 7% inne bDMARDs: 4%	bd.
	TOFA + csDMARDs	376	17%	50,0 (13,4)	mediana 5,4 (0,0-43,5)	OB: 6,6 (0,9) CRP: 5,8 (0,9)	bd.	hsCRP: 18,7 (21,9)	15,6 (6,5)	11,8 (5,7)	MTX: 100% inne csDMARDs: 31% TNFi: 4% inne bDMARDs: 4%	bd.
	ADA + csDMARDs	386	17%	50,7 (13,4)	mediana 6,0 (0,3-42,8)	OB: 6,5 (1,0) CRP: 5,7 (1,0)	bd.	hsCRP: 16,7 (21,3)	15,2 (6,7)	11,0 (5,4)	MTX: 100% inne csDMARDs: 37% TNFi: 5% inne bDMARDs: 5%	bd.

Badanie	Grupa	N	% mę- czyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania cho- roby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
<u>TOFA mono vs PBO</u>												
<i>Fleischmann 2012</i>	PBO	59	11,9%	53 (13,7)	10,8 (0,7-44,0)	OB: 6,6 (bd.) CRP: 5,6 (bd.)	46,2 (bd.)	23,5 (bd.)	25,9 (bd.)	16,9 (bd.)	MTX: 78% ≥1 TNFi: 8,5%	1,9
	TOFA	49	12,2%	54 (13,5)	8,1 (0,5-38,0)	OB: 6,6 (bd.) CRP: 5,6 (bd.)	47,4 (bd.)	24,5 (bd.)	27,1 (bd.)	17,4 (bd.)	MTX: 84% ≥1 TNFi: 4,1%	1,9
	ADA	53	15,1%	54 (11,9)	7,7 (0,8-50,0)	OB: 6,3 (bd.) CRP: 5,4 (bd.)	44,8 (bd.)	20,1 (bd.)	24,1 (bd.)	14,9 (bd.)	MTX: 81% ≥1 TNFi: 7,5%	1,9
<i>Kremer 2009</i>	TOFA	61	13,1%	47,9 (10,8)	10,2 (1,2-35,2)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	MTX+TNFi: 16,4% MTX, ale nie TNFi: 77,0% TNFi, ale nie MTX: 4,9%	bd.
	PBO	65	15,4%	51,3 (12,1)	8,7 (0,7-26,8)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	MTX+TNFi: 16,9% MTX, ale nie TNFi: 80,0% TNFi, ale nie MTX: 0%	bd.
<i>ORAL Solo</i>	TOFA	243	14,8%	52,2 (11,5)	8,0 (0,2-42,3)	OB: 6,71 (bd.) CRP: 5,68 (bd.)	53,1 (bd.)	22,9 (bd.)	29,4 (bd.)	16,3 (bd.)	TNFi: 14,0% inne bDMARDs: 4,9% MTX: 86,0% csDMARDs: 54,3%	1,70
	PBO	122	13,9%	49,7 (12,4)	7,7 (0,2-28,0)	OB: 6,65 (bd.) CRP: 5,56 (bd.)	50,9 (bd.)	17,8 (bd.)	28,9 (bd.)	17,3 (bd.)	TNFi: 19,7% inne bDMARDs: 8,2% MTX: 83,6% csDMARDs: 60,7%	1,81
<i>Tanaka 2015</i>	TOFA	52	15,4%	52,6 (10,9)	11,0 (0,4-34,0)	OB: 6,41 (1,05)	bd.	35,61 (34,15)	18,58 (13,02)	15,31 (10,83)	csDMARDs lub bDMARDs: 100%	bd.
	PBO	52	17,3%	53,3 (11,4)	6,4 (0,5-38,0)	OB: 5,83 (0,93)	bd.	24,01 (0,93)	15,10 (8,76)	11,96 (5,69)	csDMARDs lub bDMARDs: 100%	bd.
<u>ETN vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)</u>												
<i>Moreland 1999</i>	ETN	78	26%	53 (bd.)	11 (bd.)	bd.	35 (bd.)	47 (bd.)	33 (bd.)	25 (bd.)	MTX: 87%	3,3
	PBO	80	24%	51 (bd.)	12 (bd.)	bd.	39 (bd.)	41 (bd.)	35 (bd.)	25 (bd.)	MTX: 90%	3,0

Badanie	Grupa	N	% mężczyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania choroby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
Takeuchi 2013	ETN	182	20,3%	51,8 (11,1)	3,0 (2,6)	DAS: 4,1 (0,9) DAS28: 5,8 (1,0)	43,7 (27,6)	22,1 (24,2)	17,5 (11,2)	14,0 (8,8)	MTX: 67% inne DMARDs: 84,6% DMARDs (w tym MTX): 100%	bd.
	csDMARDs	176	20,5%	50,4 (11,9)	3,0 (2,7)	DAS: 4,1 (1,0) DAS28: 5,8 (1,1)	42,6 (28,2)	21,1 (22,3)	17,1 (10,8)	13,8 (7,8)	MTX: 61,4% inne DMARDs: 84,1% DMARDs (w tym MTX): 100%	bd.
Hobbs 2015	ETN + csDMARDs	106	29,2%	56,5 (12,1)	8,3 (11,2)	CRP: 4,9 (0,7)	bd.	bd.	bd.	bd.	MTX lub SSZ lub LEF lub MIN lub HCO: 100%	bd.
	csDMARDs	104	17,3%	55,5 (12,8)	7,4 (8,1)	CRP: 4,9 (0,8)	bd.	bd.	bd.	bd.		bd.
APPEAL	ETN + csDMARDs	197	8,6%	48,4 (12,0)	6,5 (7,3) dla n=195	OB: 6,1 (1,1); CRP: 5,23 (1,1)	57,7 (33,0)	17,0 (21,0)	bd.	bd.	DMARDs (inne niż MTX): 24,4%	1,2 (0,4) dla n=48
	csDMARDs	103	11,7%	48,5 (11,3)	6,9 (8,5)	OB: 6,1 (1,1); CRP: 5,34 (1,1)	54,80 (28,2)	20,6 (24,8)	bd.	bd.	DMARDs (inne niż MTX): 30,1%	1,3 (0,5) dla n=31
Combe 2006	ETN + csDMARDs	101	19,8%	50,6 (12,3)	6,5 (5,1)	DAS: 5,2 (1,2)	39,0 (25,8)	mediana 11,6	31,3 (14,1)	19,4 (10,4)	DMARDs (bez SSZ): 24,4%	bd.
	csDMARDs	50	18%	53,3 (12,8)	5,6 (4,4)	DAS: 5,0 (1,1)	37,2 (28,2)	mediana 11,55	31,3 (14,0)	18,65 (11,1)	DMARDs (bez SSZ): 58,0%	bd.
	ETN	103	21,4%	51,3 (13,5)	7,1 (5,2)	DAS: 5,1 (1,1)	37,4 (22,3)	mediana 14,3	29,7 (14,7)	19,1 (10,1)	DMARDs (bez SSZ): 69,9%	bd.
ESCAPE	ETN + csDMARDs	75	12%	54 (9,6)	mediana 6,7 (0,6-43,8)	6,7 (0,8)	mediana 42 (25-125)	mediana 10,9 (0,9-83,5)	16 (5,6)	11 (4,5)	MTX: 100% TNFi: 2%	bd.
	csDMARDs	65	17%	53 (10,6)	mediana 5,7 (0,4-30,8)	6,6 (0,74)	mediana 43 (6-125)	mediana 8,5 (0,3-118,3)	16 (6,0)	11 (4,6)	MTX: 100% TNFi: 3%	bd.
TEMPO	ETN + csDMARDs	231	26%	52,5 (12,4)	6,8 (5,4)	DAS: 5,5 (1,2)	bd.	299 (326)	34,2 (14,8)	22,1 (11,3)	MTX: 44%	2,3 (1,4)
	csDMARDs	228	21%	53,0 (12,8)	6,8 (5,5)	DAS: 5,5 (1,2)	bd.	255 (282)	33,1 (13,4)	22,6 (10,7)	MTX: 42%	2,3 (1,6)
	ETN	223	23%	53,2 (13,8)	6,3 (5,1)	DAS: 5,7 (1,1)	bd.	324 (377)	35,0 (14,5)	23,0 (10,7)	MTX: 42%	2,3 (1,4)

Badanie	Grupa	N	% mężczyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania choroby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
Machado 2014	ETN + csDMARDs	281	11,7%	48,4 (12,0)	7,9 (7,0)	OB: 6,6 (0,7)	43,2 (16,6)	20,7 (25,4)	25,1 (11,9)	18,2 (8,4)	MTX: 100%	bd.
	csDMARDs	142	19,9%	48,6 (11,3)	9,0 (7,5)	OB: 6,7 (0,7)	42,8 (16,4)	20,8 (23,0)	26,2 (12,3)	19,3 (10,1)	MTX: 100%	bd.
RACAT	ETN + csDMARDs	175	66,7%	56,0 (13,2)	4,9 (8,0)	5,8 (0,9)	29,7 (23,5)	bd.	13,3 (6,4)	11,3 (5,2)	MTX: 100%	bd.
	DMARD	178	51,4%	57,8 (13,0)	5,5 (9,3)	5,8 (0,9)	27,4 (21,0)	bd.	13,4 (6,6)	11,1 (5,3)	MTX: 100%	bd.
Weinblatt 1999	ETN + csDMARDs	59	10%	48	13	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	MTX: 100% inne DMARDs: 8%	2,7
	csDMARDs	30	27%	53	13	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	MTX: 100% inne DMARDs: 20%	2,8
ENCOURAGE	ETN + csDMARDs	161	14,3%	52,8 (13,9)	2,0 (1,4)	OB: 4,3 (0,6)	34,7 (22,7)	10 (13)	3,2 (1,9)	4,0 (3,7)	MTX: 100%	bd.
	csDMARDs	30	16,7%	54,6 (13,6)	1,9 (1,3)	OB: 4,4 (0,6)	43,0 (27,4)	15 (22)	3,0 (1,9)	3,4 (2,5)	MTX: 100%	bd.
Lan 2004	ETN + csDMARDs	29	17%	47,55	bd.	bd.	bd.	16,5	14,3	13,21	MTX: 100%	bd.
	csDMARDs	29	10%	50,79	bd.	bd.	bd.	3,9	16	14,45	MTX: 100%	bd.
<u>ETN+MTX vs ETN</u>												
JESMR	ETN	71	12,7%	58,1 (12,6)	10,6 (10,5)	bd.	59,7 (28,4)	25 (25)	15,0 (9,4)	12,5 (6,1)	MTX:100%	bd.
	ETN + csDMARDs	75	20,0%	56,5 (11,1)	8,1 (7,7)	bd.	59,5 (26,5)	30 (32)	14,9 (8,0)	12,6 (6,5)	MTX: 100%	bd.
ADORE	ETN	159	20,8%	53 (bd.)	10,0 (bd.)	DAS28: 6,2 (bd.)	33,2 (bd.)	bd.	14,6 (bd.)	11,2 (bd.)	MTX: 100%	2,2
	ETN + csDMARDs	155	23,2%	54 (bd.)	9,8 (bd.)	DAS28: 6,3 (bd.)	36,7 (bd.)	bd.	14,7 (bd.)	11,9 (bd.)	MTX: 100%	2,3

Badanie	Grupa	N	% mężczyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania choroby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
<u>ETN vs INF</u> (terapia skojarzona z MTX)												
<i>De Filippis 2006</i>	ETN + csDMARDs	16	bd.	44,7 (14,17)	bd.	bd.	35,47 (20,31)	bd.	22,40 (8,10)	16,87 (7,31)	DMARDs: 100%	bd.
	INF + csDMARDs	16	bd.	46,79 (10,9)	bd.	bd.	38 (26,28)	bd.	20,93 (9,97)	14,73 (5,04)	DMARDs: 100%	bd.
<u>ADA vs PBO</u> (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)												
<i>CHANGE</i>	ADA	91	20,9%	56,9 (10,3)	9,9 (7,9)	bd.	bd.	64,8 (44,5)	24,4 (10,7)	19,1 (7,3)	DMARDs: 100%	bd.
	PBO	87	23%	53,4 (12,8)	8,4 (8,2)	bd.	bd.	58,6 (33,0)	23,7 (8,8)	19,3 (7,0)	DMARDs: 100%	bd.
<i>van de Putte 2004</i>	ADA	113	21,4%	52,7 (13,3)	10,6 (6,9)	DAS28: 7,07 (0,86)	55,8 (27,0)	52,6 (37,4)	33,7 (15,9)	20,5 (10,6)	DMARDs: 100% MTX: 92,9% ≥3 csDMARDs: 74,3%	3,8 (1,8)
	PBO	110	22,7%	53,5 (13,2)	11,6 (9,3)	DAS28: 7,09 (0,87)	56,1 (28,0)	57,0 (49,0)	35,5 (14,2)	19,8 (9,3)	DMARDs: 100% MTX: 86,4% ≥3 csDMARDs: 69,1%	3,6 (1,8)
<i>Chen 2009</i>	ADA + csDMARDs	35	25,7%	mediana 53,0 (29,0-75,0)	mediana 6,2 (0,3-19,1)	6,41 (0,33)	bd.	bd.	bd.	bd.	MTX: 100% SSZ: 94,3%, HCQ: 62,9%, CIC: 48,6%	bd.
	csDMARDs	12	8,3%	mediana 53,0 (35,0-73,0)	mediana 6,2 (0,3-19,1)	6,54 (0,42)	bd.	bd.	bd.	bd.	MTX: 100% SSZ: 91,7%, HCQ: 58,3, CIC: 75,0%	bd.
<i>STAR</i>	ADA + csDMARDs	318	20,4%	55,0 (12,8)	9,3 (8,8)	bd.	bd.	15 (20)	27,3 (13,0)	20,9 (11,0)	1 csDMARD: 34,6% 2 csDMARDs: 25,5% 3 csDMARDs: 16,4% ≥4 csDMARDs: 15,4% brak: 8,2%	bd.
	csDMARDs	318	20,8	55,8 (12,4)	11,5 (9,7)	bd.	bd.	15 (19)	27,6 (13,8)	21,3 (11,2)	1 csDMARD: 32,7% 2 csDMARDs: 24,2% 3 csDMARDs: 17,9% ≥4 csDMARDs: 17,9% brak: 7,2%	bd.

Badanie	Grupa	N	% mę- czyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania cho- roby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
ALTARA	ADA + csDMARDs	85	20%	50,6 (13,3)	średnia od 7,2 do 9,3	OB: 6,84 (0,90)	bd.	bd.	bd.	bd.	MTX lub LEF: 100%	bd.
	csDMARDs	44	15,9%	48,8 (14,0)		OB: 6,80 (0,74)	bd.	bd.	bd.	bd.		
DE019	ADA + csDMARDs	207	23,7%	56,1 (13,5)	11,0 (9,2)	bd.	bd.	18 (23)	27,3 (12,7)	19,3 (9,8)	MTX: 100%	2,4
	csDMARDs	200	27%	56,1 (73,0)	10,9 (8,8)	bd.	bd.	18 (21)	28,1 (13,8)	19,0 (9,5)	MTX 100%	2,4
Kim 2007	ADA + csDMARDs	65	4,6%	48,5 (10,2)	6,8 (4,2) dla n=37	bd.	bd.	2,2 (2,2)	19,2 (9,2)	12,2 (5,7)	MTX: 100% SSZ: 55,4%, HCO: 49,2%, CIC: 24,6%	2 lub 3: 86,2%
	csDMARDs	63	14,3%	49,8 (10,5)	6,9 (4,5) dla n=36	bd.	bd.	2,7 (2,6)	20,3 (8,6)	12,8 (5,8)	MTX: 100% SSZ: 54,0%, HCO: 52,4%, CIC: 25,4%	2 lub 3: 79,3%
RA-BEAM	ADA + csDMARDs	330	24%	53 (12)	10 (9)	CRP: 5,8 (0,9) OB: 6,4 (1,0)	48 (26)	22 (21)	23 (14)	15 (9)	1 csDMARD: 46% 2 csDMARDs: 32% ≥3 csDMARDs: 22%	bd.
	csDMARDs	488	23%	53 (2)	10 (9)	CRP: 5,7 (1,0) OB: 6,4 (1,0)	49 (26)	20 (21)	23 (14)	16 (9)	1 csDMARD: 42% 2 csDMARDs: 35% ≥3 csDMARDs: 23%	bd.
ARMADA	ADA + csDMARDs	67	25,4%	57,2 (11,4)	12,2 (11,1)	bd.	bd.	21 (18)	28,0 (12,7)	17,3 (8,6)	MTX: 100%	2,9
	csDMARDs	62	17,7%	56,0 (10,8)	11,1 (8,0)	bd.	bd.	31 (39)	28,7 (15,2)	16,9 (9,5)		3,0
AUGUST II	ADA + csDMARDs	79	19%	53 (11,5)	8,8 (7,4)	CRP: 5,8 (1,0)	41,7 (18,1)	16,6 (18,1)	27,8 (14,9)	16,2 (8,3)	MTX: 100%	bd.
	csDMARDs	76	16%	54 (10,3)	8,4 (7,4)	CRP: 5,8 (1,0)	39,3 (17,4)	16,5 (16,3)	24,3 (11,4)	16,4 (8,5)	MTX: 100%	bd.
<u>ADA vs ETN (terapia skojarzona z csDMARDs)</u>												
RED SEA	ADA + csDMARDs	60	25%	55 (12,5)	mediana 7,0 (3,3-13,0)	CRP4: 5,6 (0,9)	bd.	mediana 10 (5-22)	bd.	bd.	MTX: 66,7% AZA: 1,7%, HCO: 20%, LEF: 8,3%	mediana 2 (2-3)

Badanie	Grupa	N	% mężczyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania choroby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
	ETN + csDMARDs	60	30%	53,2 (13,4)	mediana 5,5 (2,0-14,5)	CRP4: 5,8 (0,9)	bd.	mediana 13 (5-31)	bd.	bd.	PEN:1,7%, SSZ: 21,7%	mediana 2 (2-3)
<u>ADA vs CER (terapia skojarzona z MTX)</u>												
EXXELERATE	CER + csDMARDs	457	21%	53,5 (12,3)	6,0 (6,9)	OB: 6,5 (0,9)	46,2 (20,7)	15,8 (21,8)	14,8 (6,5)	10,9 (4,9)	MTX: 100% inne DMARDs: 45% TNFi: <1%	bd.
	ADA + csDMARDs	457	21%	52,9 (12,8)	5,8 (6,9)	OB: 6,5 (0,9)	45,3 (19,9)	15,4 (21,0)	15,2 (6,5)	11,2 (5,1)	MTX: 100% inneDMARDs: 46% TNFi: <1%	bd.
<u>ADA vs TOC</u>												
ADACTA	ADA	162	18%	53,3 (12,4)	6,3 (6,9)	DAS28: 6,8 (0,9)	45,5 (25,4)	25 (39)	16,5 (7,0)	12,4 (5,4)	MTX: 100%	2,0 (1,1)
	TOC	163	21%	54,4 (13,0)	7,3 (8,1)	DAS28: 6,7 (0,9)	50,5 (29,0)	26 (31)	15,9 (6,7)	11,3 (5,3)	MTX: 100%	2,0 (1,1)
<u>CER vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)</u>												
FAST4WARD	CER	111	21,6%	52,7 (12,7)	8,7 (8,2)	OB: 6,3 (1,1)	gm: 30,9 (95% CI: 25,9; 36,8)	gm: 11,6 (95% CI: 9,1; 14,9)	29,6 (13,7)	21,2 (10,1)	DMARDs (w tym MTX): 100% MTX: 82%	2 (1,19)
	PBO	109	11%	54,9 (11,6)	10,4 (9,6)	OB: 6,3 (0,9)	gm: 35,6 (95% CI: 30,9; 41,0)	gm: 11,3 (95% CI: 8,6; 14,9)	28,3 (12,5)	19,9 (9,3)	DMARDs (w tym MTX): 100% MTX: 81,7%	2 (1,25)
HIKARI	CER	116	28,4%	56,0 (10,2)	5,4 (4,0)	OB: 6,1 (0,9)	gm: 49,0 (cv: 50,3)	gm: 17 współczynnik zmienności (139,8)	16,2 (9,6)	13,8 (7,5)	MTX:100% inne csDMARDs: 53,4% TNFi: 6,9%	1,9 (1,0)
	PBO	114	22,8%	55,4	5,8	OB: 6,3 (1,0)	gm: 51,0	gm: 16	17,6	15,5	MTX:100% inne csDMARDs: 57,0%	1,8 (0,9)

Badanie	Grupa	N	% mę- czyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania cho- roby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
				(9,8)	(4,3)		(cv: 56,5)	(cv: 146,9)	(10,3)	(8,6)	TNFi: 14%	
Choy 2012	CER + csDMARDs	126	27,8%	53,0 (12,3)	9,4 (7,5)	DAS28-3: 6,2 (0,98)	gm: 24,38 (95% CI: 21,3; 27,9)	gm: 24,38 (95% CI: 21,3; 27,9)	29,0 (11,3)	22,8 (9,4)	MTX:100% DMARDs: 65,9%	bd.
	csDMARDs	121	33,9%	55,6 (11,7)	9,9 (7,8)	DAS28-3: 6,3 (0,99)	gm: 25,89 (95% CI: 22,3; 30,0)	gm: 11,9 (95% CI: 10,0; 14,1)	31,0 (12,9)	22,2 (9,6)	MTX:100% DMARDs: 55,4%	bd.
RAPID 1	CER + csDMARDs	393	17,6%	51,4 (11,6)	6,1 (4,2)	OB: mediana 6,9 (zakres:4,3-8,9)	mediana 43,5 (5,0-138)	mediana 16,0 (zakres:2,0- 162)	30,8 (12,4)	21,7 (9,9)		oprócz MTX: 1,3 (1,3)
	csDMARDs	199	16,1%	52,2 (11,2)	6,2 (4,4)	OB: mediana 7,0 (zakres:4,9-8,7)	mediana 45,0 (14,0-138)	mediana 16,0 (zakres:1,0- 234)	29,8 (13,0)	21,2 (9,7)	MTX: 100%	oprócz MTX: 1,4 (1,4)
Schiff 2014	CER + csDMARDs	27	bd.	56,1	12	CRP: 5,48	bd.	bd.	bd.	bd.	TNF: 100% ETN: 40,7%, INF: 44,4%, ADA: 48,1%, GOL: 3,7%	TNF: 1,4
	csDMARDs	10	bd.	59	14	CRP: 5,44	bd.	bd.	bd.	bd.	TNF: 100% ETN: 40,0%, INF: 50,0%, ADA: 20,0%, GOL: 10,0%	TNF: 1,33
RAPID 2	CER + csDMARDs	246	16,3%	52,2 (11,1)	5,6 (4,2)	OB: 6,85 (0,84)	gm: 43,7 (cv: 41,4)	gm: 14,2 (cv: 190,8)	30,1 (14,5)	20,5 (9,6)	MTX: 100% TNFi: 1,6%	1,2 (1,3)
	csDMARDs	127	15,7%	51,5 (11,8)	6,1 (4,1)	OB: 6,83 (0,87)	gm: 40,8 (cv: 45,2)	gm: 13,5 (cv: 185,8)	30,4 (13,4)	21,9 (9,7)	MTX: 100% TNFi: 1,6%	1,2 (1,2)
REALISTIC	CER + csDMARDs	851	22,4%	55,4 (12,4)	8,6 (8,8)	OB: 6,4 (0,9) CRP: 5,7 (0,9)	mediana 37,0 (IQR: 0; 140,0)	mediana 9,0 (IQR: 1,0; 164,0)	14,7 (6,6)	11,8 (5,6)	MTX (na pocz. bad.): 69,2% 1 DMARD: 23,6%, 2 DMARDs: 30,2%, ≥3 DMARDs: 45,9% TNFi: 37,6% 1 TNFi:26,7% , ≥2 TNFi: 10,1%, brak: 63,2%ADA: 13,0%, ETN: 19,3%, INF: 12,8%, inne leki biologiczne: 5,4%	bd.

Badanie	Grupa	N	% mężczyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania choroby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
	csDMARDs	212	20,3%	53,9 (12,7)	8,9 (9,1)	OB: 6,4 (0,9) CRP: 5,7 (0,9)	mediana 40,0 (IQR: 10,0; 129,0)	mediana 10,0 (IQR: 2,9; 159,0)	14,7 (6,6)	11,1 (5,2)	MTX (na pocz. bad.): 67,5% 1 DMARD: 27,8%, 2 DMARDs: 31,1%, ≥3 DMARDs: 40,1% TNFi: 37,7% 1 TNFi: 29,2%, ≥2 TNFi: 8,0%, brak: 62,7% ADA: 17,9%, ETN: 14,6%, INF: 12,7%, inne leki biologiczne: 4,7%	bd.
<i>J-RAPID</i>	CER + csDMARDs	82	15,9%	50,6 (11,4)	5,6 (4,2)	OB: 6,2 (0,8)	gm: 46,3 (cv: 60,9)	gm: 14 (cv: 123,0)	19,0 (9,0)	16,6 (8,4)	MTX: 100% TNFi: 13,4%	1,7 (0,8)
	csDMARDs	77	14,3%	51,9 (11,1)	5,8 (4,1)	OB: 6,5 (0,9)	gm: 47,6 (cv: 58,9)	gm: 16 (cv: 165,2)	19,6 (10,4)	17,4 (10,0)	MTX: 100% TNFi: 19,5%	1,8 (0,9)
<u>GOL vs PBO (terapia skojarzona z MTX)</u>												
<i>Kay 2008</i>	GOL + csDMARDs	35	14,3%	mediana 57,0 (IQR: 50,0; 64,0)	mediana 8,2 (IQR: 4,1; 14,3)	OB: mediana 6,4 (IQR: 5,6; 7,3) CRP: mediana 5,3 (IQR: 4,5; 6,2)	bd.	mediana 21 (IQR: 12; 34)	mediana 28 (IQR: 18; 40)	mediana 14 (IQR: 10; 21)	MTX: 100%	bd.
	csDMARDs	35	25,7%	mediana 52,0 (IQR: 46,0; 66,0)	mediana 5,6 (IQR: 1,4; 10,9)	OB: mediana 6,3 (IQR: 5,7; 7,0) CRP: mediana 5,3 (IQR: 4,5; 5,7)	bd.	mediana 20 (IQR: 13; 34)	mediana 22 (IQR: 16; 38)	mediana 13 (IQR: 10; 18)	MTX: 100%	bd.
<i>GO-FORWARD</i>	GOL + csDMARDs	89	19,1%	mediana 52,0 (IQR: 43,0; 57,0)	mediana 4,50 (IQR: 2,1; 9,7)	OB: mediana 6,105 (IQR: 5,366; 6,940) CRP: mediana 5,100 (IQR: 4,060; 5,651)	bd.	mediana 10 (IQR: 4,0; 28,0)	mediana 26,0 (IQR: 16,0; 39,0)	mediana 13,0 (IQR: 8,0; 22,0)	MTX: 100% inne DMARDs: 78,7%	bd.
	csDMARDs	133	18%	mediana 52,0 (IQR: 42,0; 58,0)	mediana 6,5 (IQR: 3,1; 11,9)	OB: mediana 6,111 (IQR: 5,260; 6,574) CRP: mediana 4,860 (IQR: 4,194; 5,480)	bd.	mediana 8,0 (IQR: 3,0; 20,0)	mediana 21,0 (IQR: 14,0; 34,0)	mediana 12,0 (IQR: 8,0; 19,0)	MTX: 100% inne DMARDs: 70,7%	bd.

Badanie	Grupa	N	% męż- czyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania cho- roby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
Li 2016	GOL + csDMARDs	132	16,7%	47,7 (11,5)	7,6 (7,1)	CRP: 5,4 (1,1)	55,8 (24,4)	16,8 (22,6)	22,9 (15,4)	10,7 (7,0)	MTX: 100%	bd.
	csDMARDs	132	21,2%	46,7 (12,2)	8,0 (7,3)	CRP: 5,5 (1,1)	52,8 (23,8)	19,4 (20,6)	22,5 (14,8)	11,8 (7,4)		bd.
GO-FORTH	GOL + csDMARDs	86	15,1%	50,4 (9,9)	8,8 (8,8)	OB: 5,5 (1,18)	bd.	19 (26,3)	13,1 (8,38)	11,8 (6,72)	MTX: 100%	bd.
	csDMARDs	88	17%	51,1 (11,6)	8,7 (8,2)	OB: 5,6 (0,99)	bd.	22 (24,4)	13,2 (7,83)	11,4 (6,58)		bd.
<u>INF vs PBO</u> (terapia skojarzona z MTX)												
Abe 2006	INF + csDMARDs	49	18,4%	55,2 (10,9)	9,1 (7,4)	bd.	bd.	42 (31)	19,0 (11,8)	15,1 (9,0)	MTX: 100%	bd.
	csDMARDs	47	25,5%	55,1 (7,6)	7,5 (5,0)	bd.	bd.	41 (24)	17,8 (8,7)	13,5 (7,6)		bd.
Kim 2013	INF + csDMARDs	71	9,9%	49,3 (10,1)	mediana 7,4 (0,6-35,7)	bd.	54,3 (23,2)	mediana 14 (1-142)	25,2 (17,3)	20,3 (14,0)	MTX: 100% inne DMARDs: 98,6%	bd.
	csDMARDs	72	11,1%	51,4 (11,4)	mediana 9,8 (0,7-45,7)	bd.	55,1 (25,7)	mediana 10 (0-68)	23,9 (15,7)	19,0 (11,6)	MTX: 100% inne DMARDs: 97,2%	bd.
ATTRACT	INF + csDMARDs	88	19%	mediana 56 (25,0-75,0)	mediana 8,4 (0,7-45,0)	bd.	bd.	mediana 31 (IQR: 13; 53)	mediana 32 (IQR: 16; 46)	mediana 19 (IQR: 13; 30)	MTX: 100%	2,8 (1,5) (oprócz MTX)
	csDMARDs	86	20%	mediana 51 (19,0-75,0)	mediana 8,9 (0,8-35,0)	bd.	bd.	mediana 30 (IQR: 12; 57)	mediana 24 (IQR: 16; 48)	mediana 19 (IQR: 13; 28)	MTX: 100%	2,5 (1,4) (oprócz MTX)
ATTEST	INF + csDMARDs	165	17,6%	49,1 (12,0)	7,3 (6,2)	OB: 6,8 (0,9)	47,8 (30,4)	33 (32)	31,7 (14,5)	20,3 (8,0)	MTX: 99,4%	bd.
	csDMARDs	110	12,7%	49,4 (11,5)	8,4 (8,6)	OB: 6,8 (1,0)	47,0 (32,6)	27 (26)	30,3 (11,7)	20,1 (7,0)	MTX: 100%	bd.
START	INF + csDMARDs	360	20,0%	mediana 53,0 (IQR: 45; 61)	mediana 7,8 (IQR: 3; 15)	bd.	bd.	mediana 16 (IQR: 10; 30)	mediana 22 (IQR: 15; 31)	mediana 15 (IQR: 11; 21)	tylko MTX: 70,8% MTX + 1 inny DMARD: 24,4% MTX + ≥2 inne DMARDs: 4,7%	bd.
	csDMARDs	363	16,8%	mediana 52,0 (IQR: 44; 61)	mediana 8,4 (IQR: 4; 15)	bd.	bd.	mediana 12 (IQR: 10; 30)	mediana 22 (IQR: 15; 32)	mediana 15 (IQR: 10; 21)	tylko MTX: 70,0% MTX + 1 inny DMARD: 25,3%	bd.

Badanie	Grupa	N	% mężczyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania choroby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
MTX + ≥2 inne DMARDs: 4,4%												
Zhang 2006	INF + csDMARDs	87	14,9%	47,9 (10,1)	7,1 (6,2)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	MTX: 100% inne niż MTX: 55,2%	bd.
	csDMARDs	86	15,1%	48,9 (8,0)	8,0 (6,2)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	MTX: 100% inne niż MTX: 64,0%	bd.
<u>RTX vs PBO (terapia skojarzona z MTX)</u>												
REFLEX	RTX + csDMARDs	308	19%	52,2 (12,2)	12,1 (8,3)	DAS: 6,9 (1,0)	48,0 (25,5)	37 (38)	33,9 (15,1)	23,4 (11,8)	MTX: 100% INF: 71%, ADA: 23%, ETN: 55% 1 TNFi: 60%, 2 TNFi: 31%, 3 TNFi: 9%	DMARDs (bez MTX): 2,6 (1,8) TNFi: 1,5 (0,67)
	csDMARDs	209	19%	52,8 (12,6)	11,7 (7,7)	DAS: 6,8 (1,0)	48,4 (27,8)	38 (41)	33,0 (15,6)	22,9 (12,7)	MTX: 100% INF: 81%, ADA: 18%, ETN: 50% 1 TNFi: 60%, 2 TNFi: 31%, 3 TNFi: 9%	DMARDs (bez MTX): 2,4 (1,8) TNFi: 1,5 (0,67)
<u>TOC vs PBO (w monoterapii lub skojarzeniu z csDMARDs)</u>												
SATORI	TOC	61	9,8%	52,6 (10,6)	8,5 (8,4)	DAS28: 6,1 (0,9)	51,9 (27,7)	30 (20)	13,8 (7,5)	12,4 (5,9)	MTX: 100%	3,3 (zakres: 1-8)
	PBO	64	25,0%	50,8 (12,2)	8,7 (7,1)	DAS28: 6,2 (0,9)	51,9 (24,0)	32 (26)	14,2 (8,6)	12,7 (7,5)	MTX: 100%	3,6 (zakres: 1-8)
STREAM	TOC	55	16,4%	mediana 56,0 (zakres: 25-74)	mediana 8,3 (zakres: 1,3-45,7)	bd.	67,4 (30,9)	45 (33)	17,8 (9,8)	13,6 (6,9)	csDMARDs lub bDMARDs: 100%	mediana 5,0 (zakres: 1-11)
	PBO	53	26,4%	mediana 53,0 (zakres: 31-73)	mediana 8,4 (zakres: 0,7-52,7)	bd.	68,7 (31,2)	55 (42)	18,2 (8,4)	14,1 (6,1)	csDMARDs lub bDMARDs: 100%	mediana 5,0 (zakres: 1-10)
SAMURAI	TOC	157	20,4%	52,9 (11,6)	2,2 (1,4)	DAS28: 6,5 (0,8)	70,8 (27,9)	47 (29)	15,3 (7,3)	12,5 (6,4)	DMARD: 100% MTX + ≥1 DMARD: 27% MTX mono: 46% DMARDs/immunosupresanty: 19%	2,7 (zakres: 1-7)

Badanie	Grupa	N	% mężczyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania choroby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
	csDMARDs	145	17,9%	53,1 (12,5)	2,4 (1,3)	DAS28: 6,4 (0,9)	71,0 (25,2)	49 (29)	14,4 (7,2)	11,9 (5,5)	DMARD: 100% MTX + ≥1 DMARD: 37% MTX mono: 30% DMARDs/immunosupresanty: 22%	2,8 (zakres: 1-7)
RADIATE	TOC + csDMARDs	170	16%	53,9 (12,7)	12,6 (9,3)	DAS28: 6,79 (0,93)	49,1 (27,9)	28,0 (33,7)	31,7 (15,4)	18,9 (10,9)	MTX: 100% TNFi: 100% ETN: 38,3%, ADA: 30,3%, INF: 31,4% 1 TNFi: 50%, 2 TNFi: 32%, >3 TNFi: 18%	1,9 (1,7)
	csDMARDs	158	21%	53,4 (13,3)	11,4 (9,2)	DAS28: 6,80 (1,06)	54,6 (32,7)	37,1 (41,2)	30,4 (16,8)	18,9 (11,1)	MTX: 100% TNFi: 100% ETN: 30,6%, ADA: 39,4%, INF: 29,4% 1 TNFi: 42%, 2 TNFi: 44%, >3 TNFi: 14%	2,1 (1,6)
TOWARD	TOC + csDMARDs	803	19%	53 (13)	9,8 (8,8)	DAS28: 6,7 (1,0)	48,2 (27,5)	26 (32)	30,1 (16,0)	19,7 (11,6)	DMARDs: 100% MTX: 75,8%, HCO: 20,6%, SSZ: 13,1%, LEF: 12,1%	1,6 (1,6)
	csDMARDs	413	16%	54 (13)	9,8 (9,1)	DAS28: 6,6 (1,0)	49,2 (28,3)	26 (47)	29,1 (14,8)	18,7 (10,8)	DMARDs: 100% MTX: 73,9%, HCO: 19,8%, SSZ: 14,3%, LEF: 15,5%	1,6 (1,6)
LITHE	TOC + csDMARDs	398	18%	53,4 (11,7)	9,3 (zakres: 0,6-48,8)	DAS28: 6,6 (1,0)	46,4 (24,8)	23 (26)	29,3 (15,2)	17,3 (9,5)	DMARDs (bez MTX): 75,4% TNFi: 10,8%	1,6 (1,4)
	csDMARDs	393	17%	51,3 (12,4)	9,0 (zakres: 0,5-44,3)	DAS28: 6,5 (0,9)	46,5 (24,7)	22 (25)	27,9 (14,8)	16,6 (9,2)	DMARDs (bez MTX): 71,2% TNFi: 11,5%	1,6 (1,5)
CHARISMA	TOC	52	26,9%	50,1 (bd.)	0,77 (bd.)	DAS28: 6,43 (bd.) dla n=51	39 (bd.) dla n=51	22 (bd.) dla n=51	15 (bd.)	12 (bd.)	MTX: 100%	bd.
	TOC + csDMARDs	50	22,0%	50,1 (bd.)	0,89 (bd.)	DAS28: 6,47 (bd.) dla n=49	39 (bd.) dla n=49	24 (bd.) dla n=49	15 (bd.)	11 (bd.)	MTX: 100%	bd.

Badanie	Grupa	N	% mężczyzn	Średni wiek (SD) [lat]	Średni czas trwania choroby (zakres/SD) [lata]	Średni DAS28 (OB/CRP) (SD)	Średnie OB (SD/zakres) [mm/h]	Średnie CRP (SD/zakres) [mg/l]	Średnia TJC (SD)	Średnia SJC (SD)	Wcześniejsze leczenie (%)	Średnia liczba niepowodzenia DMARDs
	csDMARDs	49	22,4%	50,9 (bd.)	0,94 (bd.)	DAS28: 6,75 (bd.)	43 (bd.)	32 (bd.)	16 (bd.)	12 (bd.)	MTX: 100%	bd.
OPTION	TOC + csDMARDs	205	15%	50,8 (11,8)	7,5 (7,3)	DAS28: 6,8 (0,9)	51,2 (26,6)	26 (26)	31,9 (15,5)	19,5 (11,3)	MTX: 100% TNFi: 5%	1,5 (1,4)
	csDMARDs	204	22%	50,6 (12,1)	7,8 (7,2)	DAS28: 6,8 (0,9)	49,7 (26,3)	24 (28)	32,8 (16,1)	20,7 (11,7)	MTX: 100% TNFi: 9%	1,7 (1,5)
ROSE	TOC + csDMARDs	409	20,5%	55,2 (12,06)	8,62 (8,93)	DAS28: 6,53 (1,03)	46,0 (23,64)	18,3 (22,9)	29,7 (16,5)	19,7 (12,4)	DMARDs: 68,0% 1: 31,8%, 2: 18,3%, 3: 10,3%, 4: 4,4%, 5: 1,7%, >5: 1,5% TNFi: 37,9% 1 TNFi: 26,9%, 2 TNFi 8,6%, 3 TNFi 2,4%	1,35 (1,41)
	csDMARDs	205	16,1%	55,8 (12,42)	8,52 (9,05)	DAS28: 6,55 (1,01)	47,3 (22,42)	18,0 (22,26)	30,4 (16,9)	19,9 (12,1)	DMARDs: 70,2% 1: 33,7%, 2: 21,5%, 3: 8,8%, 4: 3,9%, 5: 2,4%, >5: 0 TNFi: 38,0% 1 TNFi: 26,8%, 2 TNFi 10,2%, 3 TNFi 1,0%	1,31 (1,23)
<u>TOC+MTX vs TOC</u>												
ACT-RAY	TOC + csDMARDs	277	18,1%	53,0 (13,4)	8,2 (8,0)	OB: 6,33 (0,98)	bd.	bd.	25,8 (13,9)	14,4 (8,9)	MTX: 100%	1,9 (1,1)
	TOC	276	21,4%	53,6 (11,9)	8,3 (8,4)	OB: 6,36 (1,00)	bd.	bd.	26,6 (15,2)	15,3 (10,2)	MTX: 100%	1,9 (1,0)
SURPRISE	TOC + csDMARDs	115	13%	55,8 (11,7)	3,6 (3,2)	OB: 5,1 (1,1)	40,8 (28,0)	12 (15)	TJC28: 7,1 (5,3) TJC68: 9,6 (7,5)	SJC28: 6,3 (4,2) SJC66: 7,6 (5,3)	MTX: 100%	bd.
	TOC	111	13,5%	56,3 (2,7)	3,8 (3,1)	OB: 5,3 (1,2)	44,7 (29,6)	18 (26)	TJC28: 7,2 (6,0) TJC68: 10,1 (9,0)	SJC28: 7,2 (4,9) SJC66: 9,9 (7,6)	MTX: 100%	bd.

1.10.3. Porównanie interwencji zastosowanej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

W analizowanych badaniach oceniano 15 interwencji (Tabela 166):

1. tofacetynyb w dawce 5 mg 2 razy dziennie, podawany podskórnie (sc) w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs [**TOFA+csDMARDs**] – 7 badań: *ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, Kremer 2012, Tanaka 2011, ORAL Standard, ORAL Strategy*;
2. tofacetynyb, wg dawkowania powyżej, sc w monoterapii [**TOFA mono**] – 5 badań: *ORAL Strategy, Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo, Tanaka 2015*;
3. adalimumab w dawce 40 mg co 2 tygodnie, sc w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs [**ADA+csDMARDs**] – 10 badań: *Chen 2009, STAR, ALTARA, DE019, Kim 2007, RA-BEAM, ARMADA, AUGUST II, RED SEA, EXXELERATE*;
4. adalimumab, wg dawkowania powyżej, sc w monoterapii [**ADA mono**] – 4 badania: *Fleischmann 2012, CHANGE, van de Putte 2004, ADACTA*;
5. certolizumab, sc, dawka nasycająca 400 mg (200 mg × 2) w tygodniach 0, 2 i 4, potem dawka podtrzymująca 200 mg co 2 tygodnie (lub 400 mg co 4 tyg.) w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs [**CER+csDMARDs**] – 7 badań: *EXXELERATE, Choy 2012, RAPID 1, Schiff 2014, RAPID 2, REALISTIC, J-RAPID*;
6. certolizumab w monoterapii, wg dawkowania powyżej [**CER mono**] – 2 badania: *FAST4WARD, HIKARI*;
7. etanercept, w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu (lub 50 mg co tydzień), sc, w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs [**ETN+csDMARDs**] – 14 badań: *Hobbs 2015, APPEAL, Combe 2006, ESCAPE, TEMPO, Machado 2014, RACAT, Weinblatt 1999, ENCOURAGE, Lan 2004, JESMR, ADORE, De Filippis 2006, RED SEA*;
8. etanercept, wg dawkowania powyżej, sc, w monoterapii [**ETN mono**] – 6 badań: *Moreland 1999, Takeuchi 2013, Combe 2006, TEMPO, JESMR, ADORE*;
9. golimumab, w dawce 50 mg 1 raz w miesiącu, sc, w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs [**GOL+csDMARDs**] – 4 badania: *Kay 2008, GO-FORWARD, Li 2016, GO-FORTH*;
10. infliksymab, w dawce 3 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2 i 6, potem co 8 tygodni, dożylnie (iv), w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs [**INF+csDMARDs**] – 7 badań: *De Filippis 2006, Abe 2006, Kim 2013, ATTRACT, ATTEST, START, Zhang 2006*;
11. tocilizumab, w dawce 8 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie, iv, w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs [**TOC+csDMARDs**] – 7 badań: *RADIATE, TOWARD, LITHE, CHARISMA, OPTION, ROSE, SURPRISE*;

12. tocilizumab, wg dawkowania powyżej, iv, w monoterapii **[TOC mono]** – 7 badań: *ADACTA, SATORI, STREAM, SAMURAI, CHARISMA, ROSE, SURPRISE*;
13. rytuksymab, w dwóch dawkach po 1000 mg, w tygodniach 0 i2 (1 cykl), iv, **[RTX+csDMARDs]** – 1 badanie: *REFLEX*;
14. klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat **[csDMARDs]** – 49 badań: *ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, Kremer 2012, Tanaka 2011, ORAL Standard, Takeuchi 2013, Hobbs 2015, APPEAL, Combe 2006, ESCAPE, TEMPO, Machado 2014, RACAT, Weinblatt 1999, ENCOURAGE, Lan 2004, Chen 2009, STAR, ALTARA, DE019, Kim 2007, RA-BEAM, ARMADA, AUGUST II, Choy 2012, RAPID 1, Schiff 2014, RAPID 2, REALISTIC, J-RAPID, Kay 2008, GO-FORWARD, Li 2016, GO-FORTH, Abe 2006, Kim 2013, ATTRACT, ATTEST, START, Zhang 2006, REFLEX, SAMURAI, RADIATE, TOWARD, LITHE, CHARISMA, OPTION, ROSE*;
15. placebo **[PBO]** – 8 badań: *ORAL Strategy, Moreland 1999, CHANGE, van de Putte 2004, FAST4WARD, HIKARI, SATORI, STREAM*.

Tofacetynyb podawany był doustnie (p.o.), adalimumab, certolizumab, etanercept i golimumab – podskórnice (sc), a infliksymab, tocilizumab i rytuksymab – dożylnie (iv). csDMARDs, w zależności od badania, podawane były doustnie lub podskórnice. Dodatkowo w większości badań dozwolona była kontynuacja dotychczasowej terapii RZS glikokortykosteroidami (GKS), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAIDs), kwasem foliowym (FA). Natomiast dotychczas stosowane klasyczne lub biologiczne DMARDs musiały zostać wycofane w określonym czasie przed rozpoczęciem badania.

Zmiany dawkowania ocenianych leków w większości badań nie były dozwolone. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych dopuszczano czasowe wstrzymanie podawania leku, ale tylko na ściśle określonych zasadach. W przeciwnym razie chorych wycofywano z badania i stwierdzano u nich niepowodzenie leczenia. Zmiany dawkowania dopuszczano jedynie w przypadku csDMARDs.

W większości badań utrzymywano podwójne zaślepienie (za pomocą placebo dopasowanego do interwencji stosowanej w przeciwnej grupie). W sposób jawny (badania bez zaślepienia) leki podawano w 11 badaniach (*ESCAPE, Machado 2014, ENCOURAGE, JESMR, ADORE, De Filipis 2006, ALTARA, AUGUST II, RED SEA, SAMURAI, SURPRISE*). Wszystkie badania oceniające tofacetynyb, certolizumab, golimumab, infliksymab i rytuksymab prowadzone były z zaślepieniem podawanych leków.

Badania miały podobną metodykę – w wielu z nich po okresie terapii dwoma interwencjami – lekiem i placebo (w monoterapii lub skojarzeniu) – następował okres, w którym chorzy z grupy kontrolnej mieli zmienianą interwencję na badany lek. Zmiana ta następowała w ogólnie ustalonym punkcie czasowym (12 do 24 tygodni, w zależności od badania), po którym wszyscy pacjenci byli leczeni tym

samym lekiem, ale z zachowaniem dwóch grup. W badaniach porównujących dwa leki biologiczne, interwencje podawano przez cały okres badania, które przeważnie było dłuższe, rok lub 2 lata (ale *EXXELERATE* i *ADACTA* – krótsze, 12 i 24 tygodnie). W niektórych badaniach wprowadzano tzw. „*rescue therapy*” lub „*early escape*”, czyli terapię ratunkową – polegała ona na zmianie interwencji na aktywną (badany lek) u chorych nie wykazujących odpowiedzi (definiowane przeważnie jako brak przynajmniej 20% poprawy w TJC i SJC). Terapię ratunkową (w zależności od badania) wprowadzano od 8, 12 lub 16 tygodnia. Tacy chorzy przeważnie uznawani byli za nieodpowiadających na leczenie (*non-responders*) i kończyli okres z podwójną interwencją.

W poniższej tabeli szczegółowo przedstawiono informacje o interwencji stosowanej w poszczególnych badaniach.

Tabela 175. Porównanie interwencji stosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	DMARDs	PBO	TOFA + DMARDs	TOFA mono	ADA+ DMARDs	ADA mono	CER+ DMARDs	CER mono	ETN+ DMARDs	ETN mono	GOL+ DMARDs	INF+ DMARDs	TOC+ DMARDs	TOC mono	RTX+ DMARDs
TOFA + csDMARDs vs csDMARDs															
<i>ORAL Step</i>	PBO + MTX	x	TOFA 5 mg bid + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>ORAL Scan</i>	PBO + MTX	x	TOFA 5 mg bid + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>ORAL Sync</i>	PBO + csDMARDs	x	TOFA 5 mg bid + csDMARDs	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Kremer 2012</i>	PBO + MTX	x	TOFA 5 mg bid + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Tanaka 2011</i>	PBO + MTX	x	TOFA 5 mg bid + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
TOFA vs ADA															
<i>ORAL Standard</i>	PBO + MTX	x	TOFA 5 mg bid + MTX	x	ADA 40 mg co 2 tyg. + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>ORAL Strategy</i>	x	x	TOFA 5 mg bid + MTX	TOFA 5 mg bid	ADA 40 mg co 2 tyg. + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
TOFA w monoterapii vs PBO															
<i>Fleischmann 2012</i>	x	PBO	x	TOFA 5 mg bid	x	ADA 40 mg co 2 tyg.	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Kremer 2009</i>	x	PBO	x	TOFA 5 mg bid	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>ORAL Solo</i>	x	PBO	x	TOFA 5 mg bid	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Tanaka 2015</i>	x	PBO	x	TOFA 5 mg bid	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ETN vs PBO															
<i>Moreland</i>	x	PBO_{sc}	x	x	x	x	x	x	x	ETN 25 mg	x	x	x	x	x

Badanie	DMARDs	PBO	TOFA + DMARDs	TOFA mono	ADA+ DMARDs	ADA mono	CER+ DMARDs	CER mono	ETN+ DMARDs	ETN mono	GOL+ DMARDs	INF+ DMARDs	TOC+ DMARDs	TOC mono	RTX+ DMARDs
<i>1999</i>		2xtydz.								sc 2xtydz.					
<i>Takeuchi 2013</i>	MTX ≤8 mg p.o. 1xtydz. + ETN-PBO	x	x	x	x	x	x	x	x	ETN 25 mg sc 2xtydz. + MTX-PBO	x	x	x	x	x
<i>Hobbs 2015</i>	PBO sc 1xtydz. + csDMARDs	x	x	x	x	x	x	x	ETN 50 mg sc 1xtydz. + csDMARDs	x	x	x	x	x	x
<i>APPEAL</i>	MTX + csDMARDs	x	x	x	x	x	x	x	ETN 25 mg sc 2xtydz. + MTX	x	x	x	x	x	x
<i>Combe 2006</i>	PBO sc 2xtydz. + SSZ p.o. 2, 2,5, 3 g qd	x	x	x	x	x	x	x	ETN 25 mg sc 2xtydz. + SSZ p.o. 2, 2,5, 3 g qd	ETN 25 mg sc 2xtydz.	x	x	x	x	x
<i>ESCAPE</i>	MTX	x	x	x	x	x	x	x	ETN 50 mg sc 1xtydz. + MTX	x	x	x	x	x	x
<i>TEMPO</i>	PBO sc 2xtydz. + MTX 7,5-20 mg p.o. 1xtydz.	x	x	x	x	x	x	x	ETN 25 mg sc 2xtydz. + MTX 7,5-20 mg p.o. 1xtydz.	ETN 25 mg sc 2xtydz.	x	x	x	x	x
<i>Machado 2014</i>	MTX 7,5-25 mg/tydz. + csDMARDs (SSZ lub HCQ)	x	x	x	x	x	x	x	ETN 50 mg sc 1xtydz. + MTX 7,5-25 mg/tydz.	x	x	x	x	x	x
<i>RACAT</i>	PBO sc 1xtydz. + MTX + SSZ 1, 2 g p.o. + HCQ 400 mg p.o. qd	x	x	x	x	x	x	x	ETN 50 mg sc 1xtydz. + MTX + PBO p.o.	x	x	x	x	x	x
<i>Weinblatt 1999</i>	PBO sc 2xtydz.	x	x	x	x	x	x	x	ETN 25 mg sc 2xtydz.	x	x	x	x	x	x

Badanie	DMARDs	PBO	TOFA + DMARDs	TOFA mono	ADA+ DMARDs	ADA mono	CER+ DMARDs	CER mono	ETN+ DMARDs	ETN mono	GOL+ DMARDs	INF+ DMARDs	TOC+ DMARDs	TOC mono	RTX+ DMARDs
	+ MTX sc/p.o.								+ MTX sc/p.o.						
<i>ENCOURAGE</i>	MTX ≥6 mg/tydz.	x	x	x	x	x	x	x	ETN 25 mg sc 2xtydz. + MTX ≥6 mg/tydz.	x	x	x	x	x	x
<i>Lan 2004</i>	PBO sc 2xtydz. + MTX	x	x	x	x	x	x	x	ETN 25 mg sc 2xtydz. + MTX	x	x	x	x	x	x
ETN+MTX vs ETN															
<i>JESMR</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	ETN 25 mg sc 2xtydz. + MTX 6-8 mg/tydz.	ETN 25 mg sc 2xtydz.	x	x	x	x	x
<i>ADORE</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	ETN 25 mg sc 2xtydz. + MTX ≥12,5 mg/tydz.	ETN 25 mg sc 2xtydz.	x	x	x	x	x
ETN vs INF															
<i>De Filippis 2006</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	ETN 25 mg sc 2xtydz. + MTX 10-12,5 mg/tydz.	x	x	INF 3 mg/kg w tyg. 0, 2, 6 i potem co 8 tyg. + MTX 10-12,5 mg/tydz.	x	x	x
ADA vs PBO															
<i>CHANGE</i>	x	PBO sc co 2 tyg.	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg.	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>van de Putte 2004</i>	x	PBO sc co 2 tyg.	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg.	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Chen 2009</i>	PBO sc co 2 tyg. + MTX 10-15 mg/tydz.	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg. + MTX 10-15 mg/tydz.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Badanie	DMARDs	PBO	TOFA + DMARDs	TOFA mono	ADA+ DMARDs	ADA mono	CER+ DMARDs	CER mono	ETN+ DMARDs	ETN mono	GOL+ DMARDs	INF+ DMARDs	TOC+ DMARDs	TOC mono	RTX+ DMARDs
STAR	PBO sc co 2 tyg. + csDMARDs	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg. + csDMARDs	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ALTARA	PBO + MTX lub LEF	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg. + MTX lub LEF	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
DE019	PBO sc co 2 tyg. + MTX	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg. + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kim 2007	PBO sc co 2 tyg. + MTX	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg. + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
RA-BEAM	PBO sc co 2 tyg. + MTX	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg. + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ARMADA	PBO sc co 2 tyg. + MTX	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg. + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AUGUST II	MTX	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg. + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ADA vs ETN															
RED SEA	x	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg. + MTX + csDMARD	x	x	x	ETN 50 mg sc 1xtydz. + MTX + csDMARD	x	x	x	x	x	x
ADA vs CER															
EXXELERATE	x	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg. + MTX 15-25 mg/tydz.	x	CER 400 mg sc w tyg. 0, 2 i 4, potem 200 mg co 2 tyg. + MTX 15-25 mg/tydz.	x	x	x	x	x	x	x	x

Badanie	DMARDs	PBO	TOFA + DMARDs	TOFA mono	ADA+ DMARDs	ADA mono	CER+ DMARDs	CER mono	ETN+ DMARDs	ETN mono	GOL+ DMARDs	INF+ DMARDs	TOC+ DMARDs	TOC mono	RTX+ DMARDs
ADA vs TOC															
ADACTA	x	x	x	x	x	ADA 40 mg sc co 2 tyg.	x	x	x	x	x	x	x	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg.	x
CER vs PBO															
FAST4WARD	x	PBO co 4 tyg.	x	x	x	x	x	CER 400 mg sc co 4 tyg.	x	x	x	x	x	x	x
HIKARI	x	PBO co 2 tyg.	x	x	x	x	x	CER 400 mg sc w tyg. 0, 2 i 4, potem 200 mg co 2 tyg.	x	x	x	x	x	x	x
Choy 2012	PBO sc co 4 tyg. + MTX 15-25 mg/tydz. (10-15 mg/tydz. w razie toksyczności)	x	x	x	x	x	x	CER 400 mg sc co 4 tyg. + MTX 15-25 mg/tydz. (10-15 mg/tydz. w razie toksyczności)	x	x	x	x	x	x	x
RAPID 1	PBO + MTX	x	x	x	x	x	x	CER 400 mg sc w tyg. 0, 2 i 4, potem 200 mg co 2 tyg. + MTX	x	x	x	x	x	x	x
Schiff 2014	PBO + csDMARDs	x	x	x	x	x	x	CER 400 mg sc w tyg. 0, 2 i 4, potem 200 mg co 2 tyg. + csDMARDs	x	x	x	x	x	x	x
RAPID 2	PBO + MTX	x	x	x	x	x	x	CER 400 mg sc w tyg. 0, 2 i 4, potem 200 mg co 2 tyg. + MTX	x	x	x	x	x	x	x

Badanie	DMARDs	PBO	TOFA + DMARDs	TOFA mono	ADA+ DMARDs	ADA mono	CER+ DMARDs	CER mono	ETN+ DMARDs	ETN mono	GOL+ DMARDs	INF+ DMARDs	TOC+ DMARDs	TOC mono	RTX+ DMARDs
<i>REALISTIC</i>	PBO + csDMARDs	x	x	x	x	x	CER 400 mg sc w tyg. 0, 2 i 4, potem 200 mg co 2 tyg. + csDMARDs	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>J-RAPID</i>	PBO + MTX	x	x	x	x	x	CER 200 mg sc co 2 tyg. + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x
<u>GOL vs PBO</u>															
<i>Kay 2008</i>	PBO + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	GOL 50 mg sc co 4 tyg. + MTX	x	x	x	x
<i>GO-FORWARD</i>	PBO + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	GOL 50 mg sc co 4 tyg. + MTX	x	x	x	x
<i>Li 2016</i>	PBO + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	GOL 50 mg sc co 4 tyg. + MTX	x	x	x	x
<i>GO-FORTH</i>	PBO + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	GOL 50 mg sc co 4 tyg. + MTX	x	x	x	x
<u>INF vs PBO</u>															
<i>Abe 2006</i>	PBO w tyg. 0, 2 i 6 + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	INF 3 mg/kg w tyg. 0, 2 i 6 + MTX	x	x	x
<i>Kim 2013</i>	PBO w tyg. 0, 2, 6, 14 i 22 + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	INF 3 mg/kg w tyg. 0, 2, 6, 14 i 22 + MTX	x	x	x
<i>ATTRACT</i>	PBO w tyg. 0, 2, 6 i potem co 8 tyg.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	INF 3 mg/kg w tyg. 0, 2, 6 i potem co 8 tyg. + MTX	x	x	x

Badanie	DMARDs	PBO	TOFA + DMARDs	TOFA mono	ADA+ DMARDs	ADA mono	CER+ DMARDs	CER mono	ETN+ DMARDs	ETN mono	GOL+ DMARDs	INF+ DMARDs	TOC+ DMARDs	TOC mono	RTX+ DMARDs
+ MTX															
<i>ATTEST</i>	PBO + MTX	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	INF 3 mg/kg w dniach 1, 15, 43, 85 i potem co 56 dni (8 tyg.) tyg. + MTX	x	x	x
<i>START</i>	PBO w tyg. 0, 2, 6 i 14 + MTX dawka stabilna ≤25 mg/tydz.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	INF 3 mg/kg w tyg. 0, 2, 6 i 14 + MTX dawka stabilna ≤25 mg/tydz.	x	x	x
<i>Zhang 2006</i>	PBO w tyg. 0, 2, 6 i 14 + MTX dawka stabilna	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	INF 3 mg/kg w tyg. 0, 2, 6 i 14 + MTX dawka stabilna	x	x	x
<u>RTX vs PBO</u>															
<i>REFLEX</i>	PBO 2 wlewy iv w dniach 1 i 15 + MTX 10-25 mg/tydz. p.o./pozajeli towo	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	RTX 1 cykl [1000 mg iv w dniach 1 i 15) + MTX 10-25 mg/tydz. p.o./pozajeli towo
<u>TOC vs PBO</u>															
<i>SATORI</i>	x	PBO	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg.	x
<i>STREAM</i>	x	PBO	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg.	x
<i>SAMURAI</i>	csDMARDs	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	TOC 8 mg/kg iv co	x

Badanie	DMARDs	PBO	TOFA + DMARDs	TOFA mono	ADA+ DMARDs	ADA mono	CER+ DMARDs	CER mono	ETN+ DMARDs	ETN mono	GOL+ DMARDs	INF+ DMARDs	TOC+ DMARDs	TOC mono	RTX+ DMARDs
														4 tyg.	
<i>RADIATE</i>	PBO + MTX dawka stabilna 10-25 mg/tydz.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg. + MTX dawka stabilna 10-25 mg/tydz.	x	x
<i>TOWARD</i>	PBO + csDMARDs	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg. + csDMARDs	x	x
<i>LITHE</i>	PBO + MTX dawka stabilna 10-25 mg/tydz.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg. + MTX dawka stabilna 10-25 mg/tydz.	x	x
<i>CHARISMA</i>	PBO + MTX dawka stabilna 10-25 mg/tydz.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg. + MTX dawka stabilna 10-25 mg/tydz.	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg.	x
<i>OPTION</i>	PBO + MTX dawka stabilna 10-25 mg/tydz.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg. + MTX dawka stabilna 10-25 mg/tydz.	x	x
<i>ROSE</i>	PBO + csDMARDs	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg. + csDMARDs	x	x

Badanie	DMARDs	PBO	TOFA + DMARDs	TOFA mono	ADA+ DMARDs	ADA mono	CER+ DMARDs	CER mono	ETN+ DMARDs	ETN mono	GOL+ DMARDs	INF+ DMARDs	TOC+ DMARDs	TOC mono	RTX+ DMARDs
<u>TOC+MTX vs TOC</u>															
<i>ACT-RAY</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg. + MTX 2,5 mg	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg. + PBO	x
<i>SURPRISE</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg. + MTX dawka stabilna ≥6 mg/tydz.	TOC 8 mg/kg iv co 4 tyg.	x

1.10.4. Zakres przeprowadzonych analiz

W celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa tofacytynibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX w porównaniu do leków biologicznych uwzględnianych w niniejszej analizie jako komparatory, przeprowadzono porównanie pośrednie wykorzystując metodę metaanalizy sieciowej. Metoda ta pozwala na uwzględnienie w ramach jednej sieci zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich porównań danych interwencji, co umożliwia łatwe obliczenie wzajemnej efektywności uwzględnianych terapii, które musiałyby być obliczane wieloetapowo tradycyjnymi metodami.

W niniejszej analizie przeprowadzono ocenę w obrębie dwóch sieci. W pierwszej uwzględniono badania oceniające populację po niepowodzeniu klasycznych (niebiologicznych) DMARDs, natomiast w drugiej – badania oceniające populację po niepowodzeniu leków biologicznych (głównie inhibitorów TNF). Informacje o badaniach uwzględnionych w poszczególnych sieciach porównań oraz topologię każdej z nich przedstawiono w rozdziałach powyżej. Ponadto, przedstawiono osobno wyniki dla tofacytynibu skojarzonego z csDMARDs oraz w monoterapii, w porównaniu z zakładanymi komparatorami.

Dla oceny skuteczności klinicznej wybrano punkty końcowe powszechnie oceniane w analizowanych próbach klinicznych i często będące głównymi miarami efektywności w badaniach dotyczących populacji z RZS – odsetek pacjentów z 20%, 50% oraz 70% odpowiedzią według kryteriów ACR (ACR20, ACR50 oraz ACR70), zmiany HAQ-DI oraz zmiany DAS28 (zarówno ocenianego na podstawie OB, jak i CRP) oraz odsetek pacjentów z remisją choroby według DAS28 (wynik < 2,6 punktu). Do oceny bezpieczeństwa wybrano punkty prezentowane w większości analizowanych badań, a istotne z punktu widzenia analizy: ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ryzyko wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs). Z uwagi na dużą liczbę odnalezionych badań oraz różny sposób raportowania w poszczególnych publikacjach, nie analizowano poszczególnych zdarzeń niepożądanych – oceniono jedynie ryzyko wystąpienia zakażeń, które jest charakterystyczne dla leków immunosupresyjnych.

Analizowane badania często różniły się okresem obserwacji zarówno dla oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa, ponadto w niektórych próbach dozwolono zastosowanie leczenia biologicznego lub tofacytynibu w grupach kontrolnych (w ramach tzw. terapii ratunkowej – opisane powyżej). W niniejszej analizie przyjęto, że w pierwszej kolejności uwzględniano dane z okresu opisywanego w danej publikacji jako analiza główna, pod warunkiem że autorzy uwzględnili w obliczeniach zmianę terapii w grupie kontrolnej (takie podejście zastosowano w większości publikacji, najczęściej traktując tych pacjentów jako nieodpowiadających na leczenie); w pozostałych przypadkach starano się ekstrakto-

wać dane z okresu przed dopuszczalną zmianą terapii w grupie kontrolnej. Ponieważ badania dla tofacytynibu charakteryzował raczej krótki okres obserwacji (około 12 tygodni), w przypadku oceny bezpieczeństwa z pozostałych badań starano się w miarę możliwości wybierać dane z najkrótszego raportowanego okresu (jeśli raportowano kilka), natomiast w przypadku gdy dopuszczano zmianę terapii w grupie kontrolnej – z okresu przed zmianą. W pozostałych przypadkach przyjmowano taki okres oceny bezpieczeństwa, jaki raportowano w publikacji.

W zależności od sieci oraz danego punktu końcowego uwzględniono tylko te badania, które prezentowały poszukiwane dane, stąd liczba oraz możliwość oceny poszczególnych interwencji różniła się w zależności od ocenianego punktu końcowego. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim zestawiono tabelarycznie w załączniku do niniejszej analizy (rozdział 3.4.).

W rozdziałach poniżej przedstawiono uzyskane wyniki dla każdego z rozpatrywanych porównań. Wynikiem analizy dla danych dychotomicznych był średni iloraz szans wraz z 95% bayesowskim przedziałem wiarygodności (OR 95% CrI), natomiast dla danych ciągłych – różnica średnich wraz z 95% bayesowskim przedziałem wiarygodności (MD 95% CrI). Przedstawiono wyniki zarówno dla modelu efektów stałych (*fixed*), jak i dla modelu efektów losowych (*random*) – dopasowanie obu modeli do danych oceniano za pomocą wskaźnika DIC i w przypadku jego niższej wartości stwierdzano lepsze dopasowanie. Wyniki lepiej dopasowanego modelu traktowano jako główne i prezentowano je dodatkowo na wykresie. Istotne statystycznie rezultaty w przypadku każdego z porównań wyróżniono pogrubioną czcionką.

1.10.5. Wyniki porównania pośredniego

1.10.5.1. TOFA po niepowodzeniu klasycznych DMARDs

1.10.5.1.1. ACR20

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

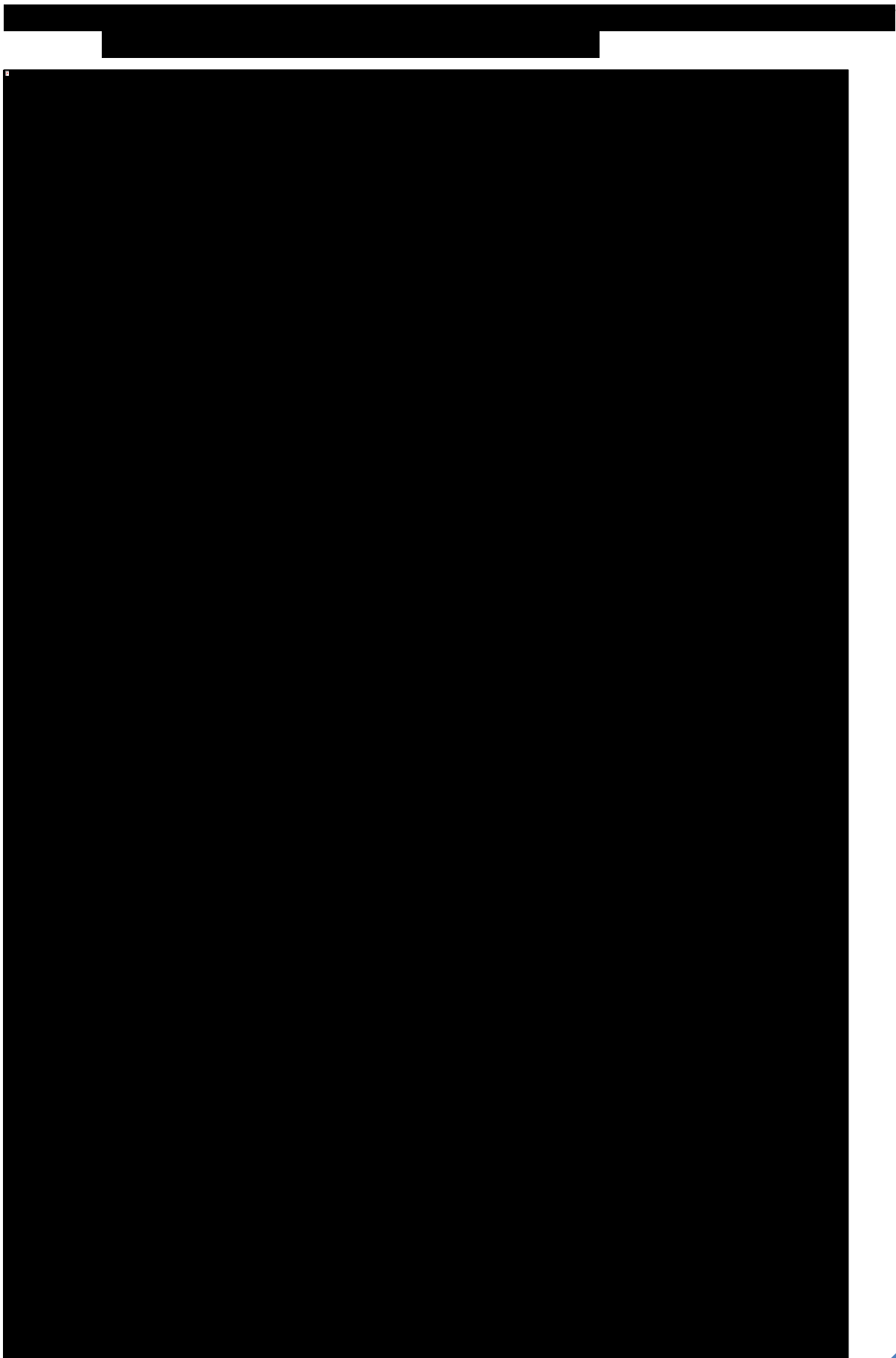
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



1.10.5.1.2. ACR50

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





1.10.5.1.3. ACR70

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]



1.10.5.1.4. Zmiana HAQ-DI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.10.5.1.5. Zmiana DAS28(OB)

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.10.5.1.6. Zmiana DAS28 (CRP)

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1.10.5.1.7. Remisja choroby według DAS28(OB)

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



1.10.5.1.8. Remisja choroby według DAS28(CRP)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.10.5.1.9. Przerwanie leczenia z powodu AEs

[Redacted text block]

[Redacted Table]

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

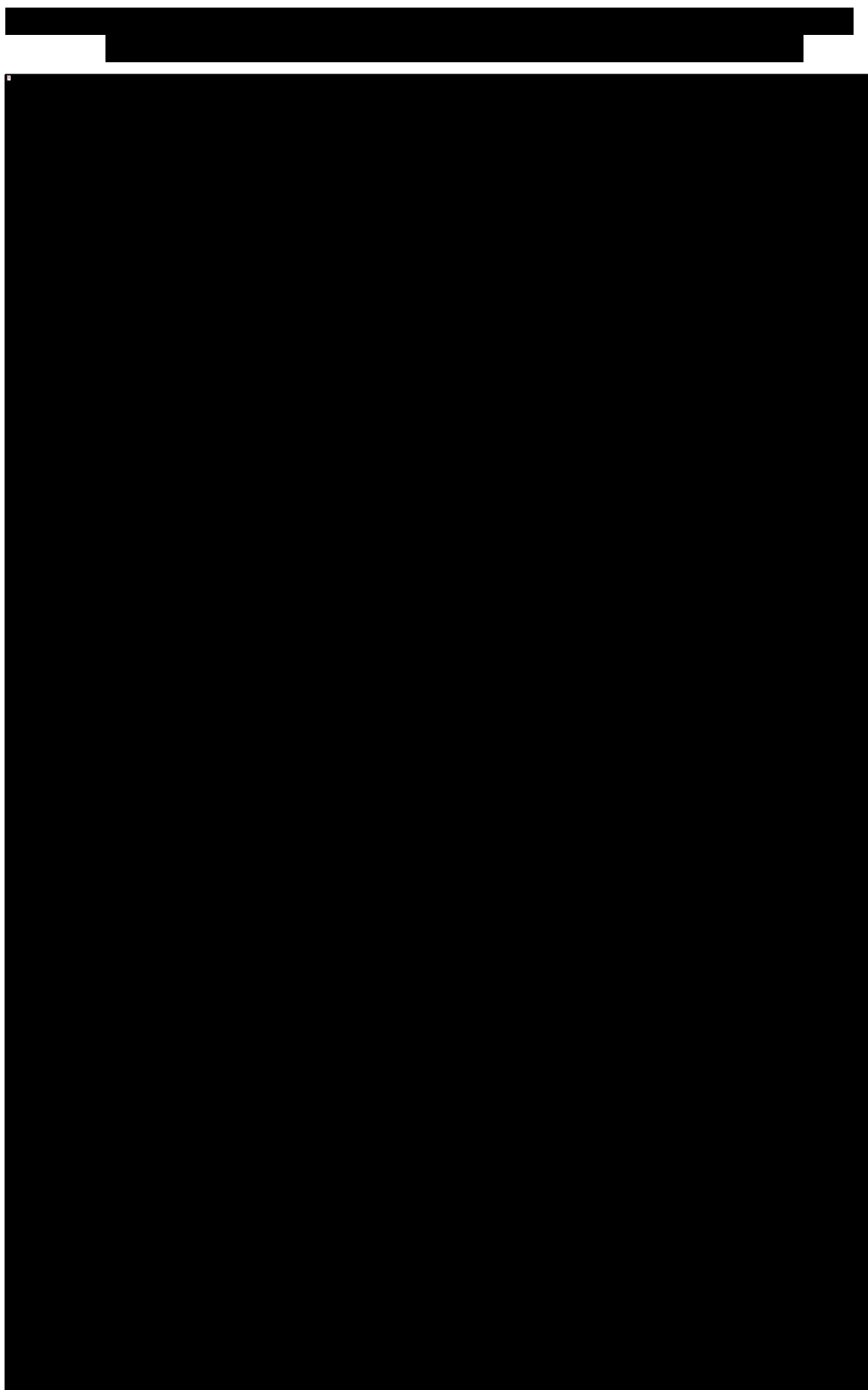
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



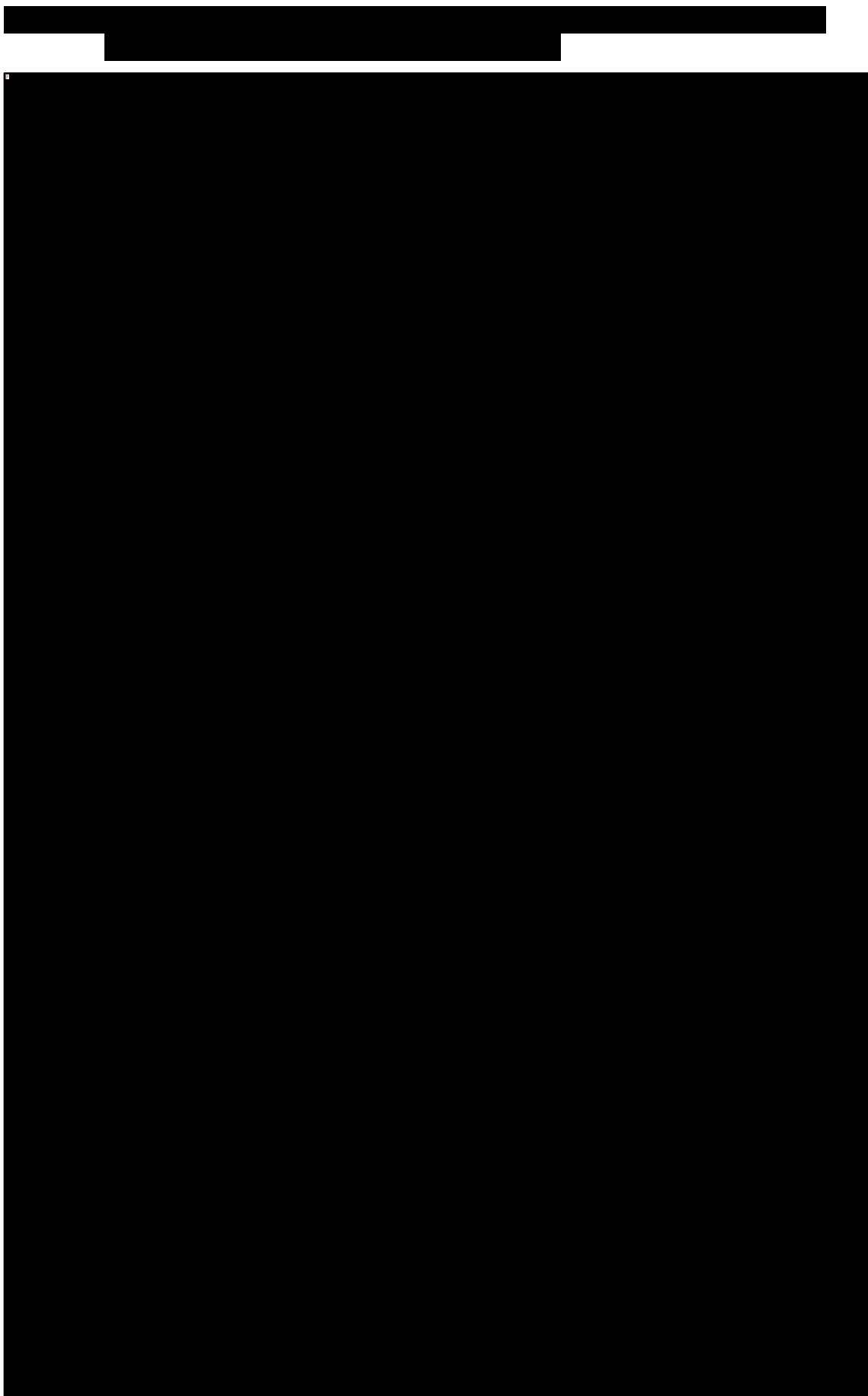
1.10.5.1.10. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



1.10.5.1.11. Ryzyko wystąpienia zakażeń

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

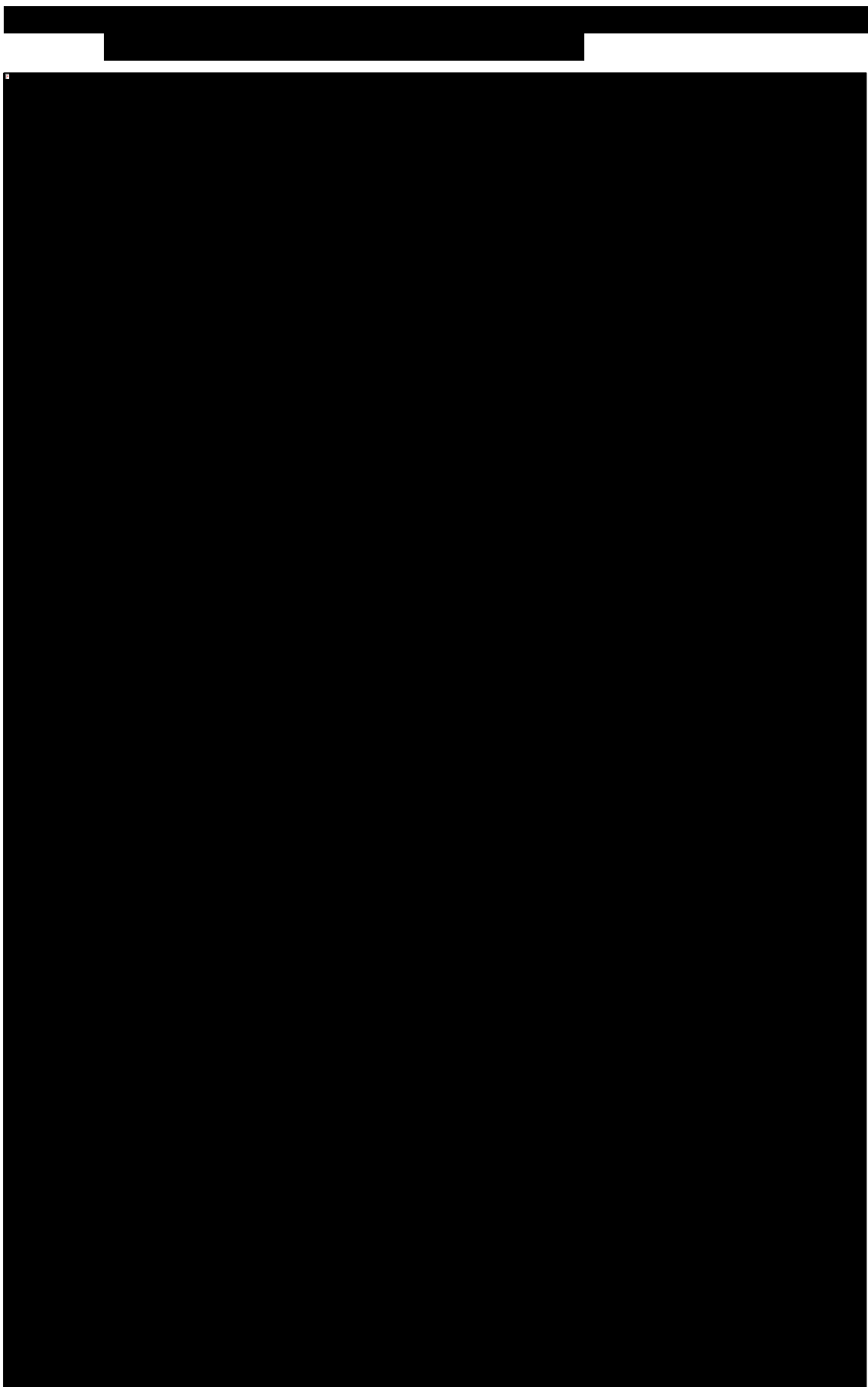
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



1.10.5.2. TOFA po niepowodzeniu leków biologicznych

1.10.5.2.1. ACR20

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.10.5.2.2. ACR50

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.10.5.2.3. ACR70

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.10.5.2.4. Zmiana HAQ-DI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.10.5.2.5. Remisja choroby według DAS28(OB)

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.10.5.2.6. Przerwanie leczenia z powodu AEs

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.10.5.2.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z 6 wieloośrodkowych, kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby trwających od 6 do 24 miesięcy (badania fazy I–VI). Łącznie 6194 pacjentów (w badaniach fazy I, II i III oraz długoterminowych badaniach przedłużonych) zostało poddanych leczeniu dowolną dawką produktu Xeljanz. Średni okres leczenia wynosił 3,13 lat, a łączna całkowita ekspozycja na lek przy nawet 8 latach ciągłej ekspozycji na produkt Xeljanz wyniosła 19405,8 pacjento-lat.

Wszyscy uczestnicy badań chorowali na RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Średnia wieku pacjentów, którzy wzięli udział w badaniach klinicznych produktu Xeljanz wynosiła 52,1 lat, a 83,2% stanowiły kobiety.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami związanymi ze stosowaniem produktu Xeljanz były: zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, zakażenie układu moczowego, zapalenie uchyłków oraz zapalenie wyrostka robaczkowego. Spośród zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem produktu Xeljanz zgłaszano: gruźlicę i inne zakażenia prątkami i kryptokokami, histoplazmozę, kandydozę przełyku, półpaśca obejmującego wiele dermatomów, zakażenia wirusem cytomegalii, zakażenia wirusem BK oraz listeriozę. U niektórych pacjentów stwierdzono rozsiane, a nie miejscowe ogniska chorobowe. Istnieje również możliwość wystąpienia innych ciężkich zakażeń, które nie były zgłaszane w badaniach klinicznych (np. kokcydioidomikozy).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas pierwszych 3 miesięcy w kontrolowanych badaniach klinicznych były: ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, biegunka, nudności i nadciśnienie tętnicze (działania niepożądane leku w oparciu o wszystkie okresy badań klinicznych).

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych w ciągu pierwszych 3 miesięcy badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo lub MTX wynosił 3,8% u pacjentów przyjmujących produkt Xeljanz. Najczęstszymi zakażeniami powodującymi przerwanie leczenia były półpasiec i zapalenie płuc.

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 176. Działania niepożądane na podstawie ChPL Xeljanz 2017.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Zapalenie płuc, Grypa, Półpasiec, Zakażenie dróg, moczowych, Zapalenie zatok, Zapalenie oskrzeli, Zapalenie gardła	Posocznica, Gruźlica, Pneumokokowe zapalenie płuc, Bakteryjne zapalenie płuc, Zapalenie uchyłków, Odmiedniczkowe zapalenie nerek, Zapalenie tkanki łącznej, Bakteryjne zapalenie stawów, Opryszczka zwykła, Wirusowe zapalenie żołądka i jelit, Zakażenie wirusowe	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego, Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych, Posocznica moczowa, Gruźlica rozsiana, Martwicze zapalenie powięzi, Bakteriemia, Bakteriemia gronkowcowa, Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> , Zapalenie mózgu, Mykobakterioza atypowa, Zakażenie wywołane przez <i>Mycobacterium avium complex</i> , Zakażenie wirusem cytomegalii
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Nieczerniakowe nowotwory skóry	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, Niedokrwistość	Limfopenia, Neutropenia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Dyslipidemia, Hiperlipidemia	Odwodnienie	
Zaburzenia psychiczne		Bezsennać		
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Parestezje	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność Kaszel	Niedrożność zatok	
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, Wymioty, Biegunka, Nudności, Nieżyt błony śluzowej żołądka, Niestrawność		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Stłuszczenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Rumień, Świąd	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-szkieletowy, Ból stawów	Obrzęk stawów, Zapalenie ścięgien	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, Obrzęk obwodowy, Zmęczenie		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, Zwiększenie masy ciała, Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferaz, Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, Zwiększenie aktywności gama-glutamylotransferazy, Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, Zwiększone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Naciągnięcie więzadła, Nadwyręzenie mięśni	

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogólne zakażenia

W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy odsetek zakażeń w okresie od 0 do 3 miesięcy w grupach pacjentów otrzymujących produkt Xeljanz w monoterapii w dawce 5 mg dwa razy na dobę (ogółem 616 pacjentów) oraz 10 mg dwa razy na dobę (ogółem 642 pacjentów) wyniósł odpowiednio 16,2% (100 pacjentów) i 17,9% (115 pacjentów), w porównaniu do 18,9% (23 pacjentów) w grupie otrzymującej placebo (ogółem 122 pacjentów). W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami DMARD odsetek zakażeń w okresie od 0 do 3 miesięcy w grupach pacjentów otrzymujących produkt Xeljanz w dawce 5 mg dwa razy na dobę (ogółem 973 pacjentów) oraz 10 mg dwa razy na dobę (ogółem 969 pacjentów) w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD wyniósł odpowiednio 21,3% (207 pacjentów) i 21,8% (211 pacjentów), w porównaniu do 18,4% (103 pacjentów) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z DMARD (ogółem 559 pacjentów).

Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami były: zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenie jamy nosowo-gardłowej (odpowiednio 3,7% i 3,2%).

Całkowity wskaźnik zakażeń dla produktu Xeljanz w badaniu długotrwałego bezpieczeństwa stosowania uwzględniającym wszystkie populacje pacjentów narażonych na ten produkt (w sumie 4867 pacjentów) wyniósł 46,1 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat (odpowiednio 43,8 i 47,2 pacjenta dla dawki 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę). W przypadku pacjentów stosujących Xeljanz w monoterapii (ogółem 1750 pacjentów) zakażenia wystąpiły u 48,9 i 41,9 pacjenta na 100 pacjento-lat dla dawki 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio. U pacjentów stosujących leki DMARD

w ramach leczenia podstawowego (ogółem 3117 pacjentów) zakażenia wystąpiły u 41,0 i 50,3 pacjenta na 100 pacjento-lat dla dawki 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych badaniach klinicznych, które prowadzono przez okres 6 miesięcy i 24 miesięcy, ciężkie zakażenia w grupie pacjentów otrzymujących produkt Xeljanz w monoterapii w dawce 5 mg dwa razy na dobę wystąpiły u 1,7 pacjenta na 100 pacjento-lat. W grupie pacjentów stosujących produkt Xeljanz w monoterapii w dawce 10 mg dwa razy na dobę ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,6 pacjenta na 100 pacjento-lat, w grupie otrzymującej placebo nie było zdarzeń tego typu, natomiast w grupie otrzymującej MTX ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,9 pacjenta na 100 pacjento-lat obserwacji.

W badaniach klinicznych trwających 6, 12 lub 24 miesiące, ciężkie zakażenia w grupach pacjentów otrzymujących produkt Xeljanz w dawkach 5 mg dwa razy na dobę oraz 10 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD wystąpiły u odpowiednio 3,6 i 3,4 pacjenta na 100 pacjento-lat, natomiast w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z DMARD u 1,7 pacjenta na 100 pacjento-lat obserwacji.

W badaniu długoterminowego bezpieczeństwa stosowania uwzględniającym wszystkie populacje pacjentów narażonych na produkt leczniczy Xeljanz ciężkie zakażenia w grupach pacjentów otrzymujących produkt Xeljanz w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę wystąpiły ogólnie u odpowiednio 2,4 i 3,0 pacjenta na 100 pacjento-lat obserwacji. Najczęściej występującymi ciężkimi zakażeniami były: zapalenie płuc, półpasiec, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie uchyłków. Zgłaszano przypadki zakażeń oportunistycznych.

Ciężkie zakażenia u pacjentów w podeszłym wieku

Spośród 4271 pacjentów, którzy wzięli udział w badaniach I–VI, ogółem 608 pacjentów z RZS było w wieku 65 lat i starszych, w tym 85 pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Częstość występowania ciężkich zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych leczonych produktem Xeljanz była większa niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (4,8 pacjenta na 100 pacjento-lat w porównaniu do 2,4 pacjenta na 100 pacjento-lat, odpowiednio). Na ogół zakażenia częściej występują u pacjentów w podeszłym wieku, więc podczas leczenia pacjentów z tej populacji należy zachować ostrożność.

Reaktywacja wirusa

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Xeljanz zaobserwowano, że półpasiec występował częściej u pacjentów pochodzenia japońskiego i koreańskiego niż w innych populacjach pacjentów,

jak również częściej u pacjentów z długotrwałym RZS, którzy wcześniej otrzymywali dwa lub więcej biologiczne leki z grupy DMARD. U pacjentów, u których całkowita liczba limfocytów (ALC) wynosi mniej niż 1000 komórek/mm³ może wystąpić zwiększone ryzyko płuca.

Badania laboratoryjne

Limfocyty

W kontrolowanych badaniach klinicznych potwierdzone zmniejszenie ALC poniżej 500 komórek/mm³ wystąpiło u 0,3% pacjentów, a ALC pomiędzy 500 i 750 komórek/mm³ u 1,9% pacjentów łącznie po dawkach 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę.

W długoterminowym badaniu bezpieczeństwa stosowania potwierdzone zmniejszenie ALC poniżej 500 komórek/mm³ wystąpiło u 1,3% pacjentów, a ALC pomiędzy 500 i 750 komórek/mm³ u 8,4% pacjentów łącznie po dawkach 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę.

Potwierdzone ALC poniżej 750 komórek/mm³ było związane ze zwiększoną częstością występowania ciężkich zakażeń.

Neutrofile

W kontrolowanych badaniach klinicznych potwierdzone zmniejszenie liczby ANC poniżej 1000 komórek/mm³ wystąpiło u 0,08% pacjentów łącznie po dawkach 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę. W żadnej grupie leczenia nie zaobserwowano potwierdzonego zmniejszenia liczby ANC poniżej 500 komórek/mm³. Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy neutropenią, a występowaniem ciężkich zakażeń.

W długoterminowym badaniu bezpieczeństwa stosowania schemat oraz częstość potwierdzonego zmniejszenia liczby ANC były zgodne z zaobserwowanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Badania enzymów wątrobowych

Potwierdzone zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, trzykrotnie przekraczające górną granicę normy (3 × GGN), obserwowano niezbyt często. U pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmiana schematu leczenia, taka jak zmniejszenie dawki jednocześnie podawanego leku z grupy DMARD, przerwanie stosowania produktu Xeljanz lub zmniejszenie dawki produktu Xeljanz, spowodowała zmniejszenie lub unormowanie aktywności enzymów wątrobowych.

W kontrolowanej części badania klinicznego III fazy stosowania produktu w monoterapii (0–3 miesiące) (Badanie I) u 1,65%, 0,41%, i 0% pacjentów otrzymujących odpowiednio placebo, Xeljanz w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę obserwowano zwiększenie aktywności AIAT, trzykrotnie przekraczające GGN. W badaniu aktywność AspAT 3 × GGN obserwowano u 1,65%, 0,41% i 0% pacjentów otrzymujących placebo, Xeljanz w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

W badaniu klinicznym III fazy stosowania produktu w monoterapii (0–24 miesiące) (Badanie VI) u 7,1%, 3,0%, i 3,0% pacjentów otrzymujących odpowiednio MTX, Xeljanz w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę obserwowano zwiększenie aktywności AIAT 3 × GGN. W badaniu aktywność AspAT 3 × GGN obserwowano u 3,3%, 1,6% i 1,5% pacjentów otrzymujących MTX, Xeljanz w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

W kontrolowanej części badań klinicznych III fazy z zastosowaniem leków z grupy DMARD w ramach leczenia podstawowego (0–3 miesiące) (Badania II–V) zwiększenie aktywności AIAT 3 × GGN obserwowano u 0,9%, 1,24% i 1,14% pacjentów otrzymujących placebo, Xeljanz w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio. W badaniach aktywność AspAT 3 × GGN obserwowano u 0,72%, 0,5% i 0,31% pacjentów otrzymujących placebo, Xeljanz w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

W długoterminowych przedłużonych badaniach dotyczących stosowania produktu w monoterapii zwiększenie aktywności AIAT powyżej 3 × GGN obserwowano u odpowiednio 1,1% i 1,4% pacjentów otrzymujących Xeljanz w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę. Zwiększenie aktywności AspAT powyżej 3 × GGN obserwowano u < 1,0% pacjentów w obu grupach otrzymujących tofacetynyb w dawkach 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę.

W długoterminowych przedłużonych badaniach dotyczących stosowania leków z grupy DMARD jako leczenia podstawowego zwiększenie aktywności AIAT powyżej 3 × GGN obserwowano u odpowiednio 1,8% i 1,6% pacjentów otrzymujących produkt Xeljanz w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę. Zwiększenie aktywności AspAT powyżej 3 × GGN obserwowano u < 1,0% pacjentów w obu grupach otrzymujących Xeljanz w dawkach 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę.

Lipidy

Zwiększone wartości parametrów lipidowych (cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów) zostały odnotowane po raz pierwszy po miesiącu od rozpoczęcia stosowania produktu Xeljanz w prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych badaniach klinicznych RZS. Zwiększenie wartości zaobserwowano w tym punkcie czasowym, a w dalszym okresie badania pozostawały

one niezmiennie. Zmiany w parametrach lipidowych od rozpoczęcia do zakończenia badania (6-24 miesiące) w kontrolowanych badaniach klinicznych RZS są przedstawione poniżej:

- W 12. miesiącu średnia wartość LDL w grupie pacjentów otrzymujących Xeljanz w dawce 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 15%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 20%, natomiast w 24. miesiącu w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 16%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 19%.
- W 12. miesiącu średnia wartość HDL w grupie pacjentów otrzymujących Xeljanz w dawce 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 17%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 18%, natomiast w 24. miesiącu w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 19%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 20%.

Po przerwaniu leczenia produktem Xeljanz stężenie lipidów powracało do wartości wyjściowej.

Średnie stosunki LDL do HDL oraz apolipoproteiny B (ApoB) do ApoA1 zasadniczo nie zmieniły się u pacjentów leczonych produktem Xeljanz.

W kontrolowanym badaniu klinicznym zwiększone stężenia LDL i ApoB wyrównywały się do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia po zastosowaniu leczenia statynami.

W długoterminowym badaniu populacji dotyczącym bezpieczeństwa stosowania zwiększone parametry lipidowe pozostawały zgodne z odnotowanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych.

1.12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA i FDA oraz raportów PSUR

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu chorych na RZS przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *U.S. Food and Drug Administration*). Zgodnie z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań poszukiwano informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11 września 2017 roku. Przedstawiono również wnioski raportów PSUR udostępnionych przed Zleceniodawcą na potrzeby analizy klinicznej.

Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

W serwisie internetowym EMA zidentyfikowano informację o rekomendacji Komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) dotyczącej tofacytynibu. Zalecono dostarczenie przez Podmiot Odpowiedzialny dodatkowych informacji dotyczących występowania u chorych leczonych tofacytynibem obrzęku naczynioruchowego, do dnia 27 września 2017 r. (*EMA 2017a*). Nie zalecono dokonania zmian w charakterystyce produktu leczniczego Xeljanz (*EMA 2017b*). Ponadto lek Xeljanz znajduje się w wykazie produktów leczniczych podlegających standardowej procedurze dodatkowego monitorowania bezpieczeństwa, z uwagi na zawartość nowej substancji czynnej (*EMA 2017c*).

W serwisie internetowym FDA odnaleziono archiwalny dokument opisujący zasady minimalizacji ryzyka *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS) w związku z wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Xeljanz w 2012 r. – ostatnia modyfikacja z 2015 r. (*FDA 2015*). Celem REMS było ograniczenie ryzyka ciężkich zakażeń, nowotworów, chorób limfoproliferacyjnych, podwyższenia stężenia cholesterolu i niskiego poziomu białych krwinek u chorych leczonych tofacytynibem. Wspomniany dokument zawiera informację, która była kierowana do osób wykonujących zawody medyczne: *Dear HealthCare Provider Letter* oraz *Dear Pharmacist Letter*. Zalecenia dotyczące poszczególnych obszarów ryzyka (ciężkie zakażenia; nowotwory i choroby limfoproliferacyjne; nieprawidłowe wyniki badań

laboratoryjnych) zawarte w wymienionych komunikatach zestawiono w tabeli (Tabela 186). Ponadto każdy pacjent rozpoczynający bądź kontynuujący leczenie tofacytynibem lub jego opiekun powinien otrzymać dokument *Xeljanz Medication Guide*.

Tabela 177. Ryzyka związane ze stosowaniem tofacytynibu, wyszczególnione w informacjach dotyczących bezpieczeństwa w USA (FDA 2015).

Ciężkie zakażenia	Nowotwory i choroby limfoproliferacyjne	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni produktem Xeljanz są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji lub zgonu, w tym gruźlicy, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych, wywołanych patogenami oportunistycznymi; chorzy, u których takie zakażenia wystąpiły w większości stosowali jednocześnie leki immunosupresyjne, jak metotreksat lub kortykosteroidy należy unikać stosowania leku Xeljanz u chorych z aktywnym zakażeniem, w tym miejscowym; w przypadku rozwoju ciężkiego zakażenia należy wstrzymać podawanie leku do momentu opanowania zakażenia przed rozpoczęciem stosowania leku Xeljanz powinno zostać przeprowadzone badanie na obecność utajonej gruźlicy; w przypadku wyniku dodatniego podanie Xeljanz powinno być poprzedzone rozpoczęciem leczenia gruźlicy; wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem obecności aktywnej gruźlicy w badaniach klinicznych obserwowano przypadki reaktywacji wirusów; przed rozpoczęciem leczenia produktem Xeljanz należy przeprowadzić badanie przesiewowe na obecność wirusowego zapalenia wątroby leczenie lekiem Xeljanz związane jest ze zwiększonym ryzykiem półpaśca i wydaje się być wyższe u pacjentów leczonych w Japonii 	<ul style="list-style-type: none"> przed rozpoczęciem leczenia produktem Xeljanz u chorych z rozpoznaną chorobą nowotworową (inną niż skutecznie leczony nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry) lub rozważając kontynuację leczenia u chorych, u których doszło do rozwoju nowotworu złośliwego należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka; u chorych leczonych lekiem Xeljanz obserwowano zachorowania na chłoniaka i inne nowotwory złośliwe w 7 kontrolowanych badaniach u chorych na RZS rozpoznano 11 przypadków guzów litych i 1 przypadek chłoniaka na 3328 chorych leczonych lekiem Xeljanz +/- DMARD, w porównaniu do 0 guzów litych i 0 chłoniaków u 809 chorych otrzymujących placebo +/- DMARD w pierwszym roku terapii; przypadki chłoniaków i guzów litych były również obserwowane w fazach wydłużonych badań klinicznych w badaniach fazy IIB u chorych po przeszczepie nerek <i>de novo</i>, którzy zostali poddani indukcyjnej terapii bazyliksymabem, wysoką dawką kortykosteroidów i preparatami kwasu mykofenolowego, poprzyszczepowa choroba limfoproliferacyjna związana z wirusem Epstein-Barr wystąpiła u 5 na 218 chorych leczonych lekiem Xeljanz (2,3%), w porównaniu do 0 ze 111 leczonych cyklosporyną u chorych leczonych lekiem Xeljanz obserwowano przypadki nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry, które zostały zidentyfikowane jako działanie niepożądane leku (<i>adverse drug reaction</i>); u chorych, w przypadku których ryzyko nowotworu złośliwego skóry jest podwyższone zalecane jest dokonywanie okresowej oceny skóry 	<p>w związku z nieprawidłowościami obserwowanymi w badaniach klinicznych III fazy u leczonych tofacytynibem, monitorowaniu powinny podlegać poziomy limfocytów, neutrofilii, hemoglobiny i lipidów</p>

Jednocześnie z pisma FDA datowanego na dzień 8. lutego 2016 r. (FDA 2016) wynika, że uprzednie **wymagania dotyczące regularnego kierowania informacji dotyczących bezpieczeństwa do osób wykonujących zawody medyczne zostały wycofane** (uznano, że dotychczasowy plan komunikacji spełnił już swoje zadanie). W związku z tym przytoczone wyżej informacje mają obecnie charakter archiwalny.

Wnioski z raportów PSUR

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.13. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie lub ukończonych, ale nieopublikowanych jeszcze badań oceniających skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo leczenia tofacytynibem w zalecanej dawce u wcześniej leczonych chorych z rozpoznaniem RZS (lub w populacji mieszanej – wcześniej leczonych i nieleczonych DMARDs), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *ClinicalTrials.gov* i *ClinicalTrialsRegister.eu*. W zestawieniu uwzględniono wszystkie typy schematów badawczych, poza badaniami I fazy.

W wyszukiwarkach wspomnianych baz danych wprowadzono następujące hasła kwerendy:

- *ClinicalTrials.gov*: Other Terms: *tofacitinib OR Xeljanz* | Condition / Disease: *arthritis OR rheumatic OR rheumatoid*;
- *ClinicalTrialsRegister.eu*: (*tofacitinib OR Xeljanz OR tasocitinib OR "CP 690,550" OR CP690550 OR CP-690550 OR "CP 690550" OR CP-690,550*) AND (*arthritis OR rheumatic OR rheumatoid*).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8 września 2017 r. Liczba trafień wynosiła 55 w rejestrze *ClinicalTrials.gov* i 30 w rejestrze *ClinicalTrialsRegister.eu*.

Odnaleziono 13 badań, które w przypadku publikacji wyników potencjalnie spełniałyby kryteria włączenia do analizy klinicznej (tj. zostałyby poddane selekcji na podstawie pełnych tekstów publikacji). Na 13 zidentyfikowanych badań 7 znajduje się aktualnie w fazie rekrutacji (w większości badania IV fazy); 3 – w fazie aktywnej, po ukończonej rekrutacji; 1 – w toku, status rekrutacji nieznan; 1 - badanie ukończone w marcu 2017 r., wyniki nie zostały opublikowane; 1 – badanie ukończone w lutym 2012 r., wyniki nie zostały opublikowane w czasopiśmie naukowym, są natomiast dostępne w obu przeglądanych rejestrach badań klinicznych.

Charakterystykę odnalezionych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 178. Badania w toku dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w populacji chorych na RZS, wcześniej leczonych.

Numery identyfikacyjne	Nazwa	Metodyka / Cel	Harmonogram / planowana rekrutacja
NCT02321930, WI193025	Musculoskeletal Ultrasound Assessment of Therapeutic Response of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis Patients	Metodyka: jednoramienne badanie IV fazy Cel: ocena wpływu 3-mies. leczenia tofacytynibem na obraz USG układu mięśniowo-szkieletowego i markery aktywności choroby (<i>multi-biomarker disease activity</i>)	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 01.2016 Zakończenie: 06.2017 Liczba uczestników: 25 Sponsor: Uniwersytet Kalifornijski, Los Angeles
NCT03011281, HUHRD-SPE-16-	Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Korean Patients	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne, kohortowe, z 5-letnią obserwacją	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 11.2016

Numery identyfikacyjne	Nazwa	Metodyka / Cel	Harmonogram / planowana rekrutacja
09	With Rheumatoid Arthritis	Cel: Dokonanie charakterystyki pacjentów, ścieżek postępowania oraz skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu u koreańskich chorych na RZS w rzeczywistej praktyce klinicznej; porównanie TOFA do bDMARDs na podstawie danych z rejestru	Zakończenie: 12.2021 Liczba uczestników: 378 Sponsor: Uniwersytet Hanyang
NCT02157012, Xeljanz2014	Evaluation of the Condition After Xeljanz Treatment in Rheumatoid Arthritis Patients	Metodyka: jednoramienne badanie IV fazy Cel: ocena stanu chorych na RZS po leczeniu tofacytynibem	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 05.2014 Zakończenie: 04.2016 Liczba uczestników: 100 Sponsor: Uniwersytet Shinshu, Szpital Główny Showa Inan
NCT02092467, A3921133, 2013-003177-99	Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study Of 2 Doses Of Tofacitinib In Comparison To A Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis	Metodyka: RCT fazy IIIb/IV Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu 5 i 10 mg BID w porównaniu do TNFi (ADA, ETN) u chorych na RZS	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 03.2014 Zakończenie: 08.2019 Liczba uczestników: 4400 Sponsor: Pfizer
NCT02996500, B7921005, 2016-002337-30, IRAK 4	A 12 Week Study To Assess The Efficacy And Safety Profile Of Pf-06650833 In Subjects With Active Rheumatoid Arthritis With An Inadequate Response To Methotrexate	Metodyka: RCT II fazy Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Pf-06650833 u chorych na RZS, z chorobą o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności, u których nie uzyskano właściwej odpowiedzi na MTX (vs placebo i tofacytynib)	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 11.2016 Zakończenie: 10.2018 Liczba uczestników: 230 Sponsor: Pfizer
NCT03073109, A3921284	Patient-Reported Outcomes In Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Tofacitinib Or Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) In Real Life Conditions	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne, kohortowe Cel: opis wyników odnoszących się do aktywności fizycznej, aktywności choroby, jakości życia i produktywności oraz bezpieczeństwa u chorych na RZS leczonych po nieskuteczności csDMARDs tofacytynibem lub bDMARDs, w rzeczywistej praktyce klinicznej w Ameryce Łacińskiej	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 03.2017 Zakończenie: 03.2018 Liczba uczestników: 320 Sponsor: Pfizer
NCT02984020, A3921249	Korean Post-marketing Surveillance For Xeljanz (Registered)	Metodyka: prospektywne, obserwacyjne badanie postmarketingowe Cel: identyfikacja problemów lub pytań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Xeljanz w okresie po dopuszczeniu leku do obrotu, zgodnie z wymogami prawnymi w Korei Płd.	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 05.2016 Zakończenie: 01.2020 Liczba uczestników: 3000 Sponsor: Pfizer
NCT02566967, RA-012015	An Evaluation of the Optimal Dose of Tofacitinib Needed to Achieve LDA or Clinical Remission in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) as Measured From a Clinical and Structural Perspective When Treating to Target	Metodyka: badanie jednoramienne III fazy Cel: ocena optymalnej dawki tofacytynibu, potrzebnej do uzyskania LDA lub remisji klinicznej u chorych na RZS	Status: rekrutacja zakończona, badanie w toku Rozpoczęcie: 05.2015 Zakończenie: 12.2017 Liczba uczestników: 20 Sponsor: Norman B. Gaylis, MD, Arthritis & Rheumatic Disease Specialties Research
NCT01932372, A3921194	Tofacitinib Special Investigation Of Xeljanz Tablets 5mg. (Regulatory Post Marketing Commitment Plan)	Metodyka: prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe Cel: weryfikacja w rzeczywistej praktyce klinicznej następujących zagadnień dotyczących stosowania tofacytynibu: (1) występowania działań niepożądanych o możliwym wpływie na bezpieczeństwo i skuteczność terapii; (2) bezpieczeństwo długoterminowe, ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów złośliwych i ciężkich zakażeń, oraz długoterminowa skuteczność	Status: rekrutacja zakończona, badanie w toku Rozpoczęcie: 07.2013 Zakończenie: 01.2021 Liczba uczestników: 6000 Sponsor: Pfizer

Numery identyfikacyjne	Nazwa	Metodyka / Cel	Harmonogram / planowana rekrutacja
NCT00413699, A3921024, 2006-005035-19	A Long-Term, Open-Label Follow-Up Study Of Tofacitinib (CP-690,550) For Treatment Of Rheumatoid Arthritis	Metodyka: badanie III fazy, bez randomizacji i zaślepienia (LTE) Cel: ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w leczeniu RZS (wyłącznie u chorych biorących wcześniej udział w innym badaniu klinicznym tofacytynibu)	Status: rekrutacja zakończona, badanie w toku Rozpoczęcie: 02.2007 Zakończenie: 12.2018 Liczba uczestników: 4500 Sponsor: Pfizer
2015-002523-26, WI88341	Effects of JAK inhibition on rheumatoid arthritis-related comorbidities: link between bone and vascular effects (investigator-initiated grant proposal)	Metodyka: RCT IV fazy Cel: ocena wpływu inhibicji JAK (tofacytynib) na choroby współistniejące z RZS	Status: badanie w toku Rozpoczęcie: 03.2016 [†] Zakończenie: bd. Liczba uczestników: 30 Sponsor: Arthritis Alapítvány
NCT02281552, A3921215, TOFACITINIB QD P3	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Phase 3 Study To Demonstrate Non-inferiority For The Efficacy Of A Once Daily Dose Of Tofacitinib Modified Release Tablet To A Twice Daily Dose Of The Immediate Release Tablet In Adult Patients With Rheumatoid Arthritis On Background Methotrexate	Metodyka: RCT III fazy typu <i>non-inferiority</i> Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu 11 mg QD (postać o zmodyfikowanym uwalnianiu) vs tofacytynib w postaci standardowej 5 mg BID u chorych na RZS kontynuujących przyjmowanie MTX	Status: badanie zakończone, brak publikacji wyników Rozpoczęcie: 11.2014 Zakończenie: 03.2017 Liczba uczestników: 209 Sponsor: Pfizer
NCT00414661, A3921029, 2006-006373-25	A Prospective Observational Study To Evaluate Long-Term Safety And Functional Status Of Subjects With Rheumatoid Arthritis Previously Enrolled In Studies Of CP-690,550	Metodyka: badanie obserwacyjne, LTE Cel: długookresowa obserwacja stanu zdrowia pacjentów uprzednio uczestniczących w badaniach klinicznych tofacytynibu w leczeniu RZS	Status: badanie zakończone, brak publikacji wyników* Rozpoczęcie: 04.2007 Zakończenie: 02.2012 Liczba uczestników: 162 Sponsor: Pfizer

* wyniki udostępniono w rejestrach ClinicalTrials.gov i *ClinicalTrialsRegister.eu*

† data zgody na rozpoczęcie badania

1.14. Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego do raportu włączono 101 publikacji opisujących wyniki pierwotnych badań klinicznych, umożliwiających ocenę tofacytynibu w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii u chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, zarówno w populacji po nieskuteczności leków klasycznych DMARDs, jak i po nieskuteczności leków biologicznych, a także stworzenie sieci porównania pośredniego, celem analizy w odniesieniu do wszystkich zdefiniowanych komparatorów. Włączone badania obejmowały:

- 11 badań RCT dla tofacytynibu (16 publikacji),
- 13 publikacji opisujących badania bez randomizacji dla tofacytynibu (głównie poszerzona ocena bezpieczeństwa i skuteczność praktyczna),
- 72 publikacje opisujące badania RCT dla komparatorów uwzględnionych w analizie (adalimumab – ADA, certolizumab – CER, etanercept – ETN, golimumab – GOL, infliksymab – INF, rytuksymab – RTX, tocilizumab – TOC).

Ponadto do raportu włączono 16 przeglądów systematycznych: 10 oceniających efektywność kliniczną tofacytynibu, w których przeprowadzono metaanalizy (*Bergrath 2017, Singh 2017, Park 2017, Wells 2017, Hazlewood 2016, Hazlewood 2016a, Lee 2016, Singh 2016, Singh 2016a, Vieira 2016*). Potwierdziły one poprawność wyszukiwania oraz prezentowane w raporcie wnioski. Ponadto włączono dodatkowo 6 opracowań wtórnych dotyczących poszerzonej oceny bezpieczeństwa tofacytynibu (*Maneiro 2017, Salgado 2014, Souto 2014, Souto 2015, Strand 2015b, Tarp 2017*).

TOFA + MTX vs PBO + MTX

Wyniki porównania TOFA + MTX vs PBO + MTX przedstawiono na podstawie 6 badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *ORAL Step (Burmester 2013 i Strand 2015), ORAL Scan (van der Heijde 2013), ORAL Sync (Kremer 2013 i Strand 2017), ORAL Standard (Strand 2016 i van Vollenhoven 2012), Kremer 2012 i Tanaka 2011*. W badaniu *ORAL Sync* pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię klasycznymi DMARDs, niemniej skojarzenie z MTX dotyczyło 79,4% pacjentów stosujących TOFA. W badaniu *ORAL Step* wszyscy chorzy wykazywali wcześniejszą nieskuteczność co najmniej jednym inhibitorem TNF alfa, przy czym, ponieważ nie stwierdzono heterogenności, wyniki badań metaanalizowano łącznie. Terapię TOFA + MTX otrzymało łącznie 1075 chorych oraz terapię PBO + MTX – 656 chorych.

Skuteczność klinicznaTOFA + MTX w odniesieniu do PBO + MTX charakteryzował się:

- Blisko dwukrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR20: RB = 1,88 (95% CI: 1,52; 2,31), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Blisko trzykrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR50: RB = 3,07 (95% CI: 2,43; 3,88), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Ponad sześciokrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR70: RB = 6,63 (95% CI: 3,98; 11,07), NNT = 8 (95% CI: 7; 10), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Istotnie większą poprawą wyniku HAQ-DI: WMD = -0,28 (95% CI: -0,33; -0,22), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Znamienne większą poprawą wartości DAS28(OB): WMD = -1,14 (95% CI: -1,46; -0,82), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Istotnie większą redukcją aktywności choroby na podstawie DAS28(CRP): WMD = -1,30 (95% CI: -1,92; -0,62), $p = 0,0002$ – wynik metaanalizy;
- Istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby na podstawie DAS28(OB): RB = 3,81 (95% CI: 1,97; 7,37), NNT = 19 (95% CI: 14; 31), $p < 0,0001$; i DAS28(CRP): RB = 3,84 (95% CI: 1,97; 7,48), NNT = 8 (95% CI: 5; 13), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Wyższym prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby – zarówno w ocenie z użyciem DAS28(OB), jak i DAS28(CRP), odpowiednio korzyść względna wyniosła RB = 2,86 (95% CI: 1,17; 7,00), NNT = 11 (95% CI: 6; 53), $p = 0,0216$ i RB = 3,44 (95% CI: 1,95; 6,06), NNT = 5 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$ – na podstawie badania *ORAL Step*;
- Istotnie większą redukcją aktywności choroby w skali VAS według badacza: WMD = -16,19 (95% CI: -24,82; -7,56), $p = 0,0002$ – wynik metaanalizy;
- Znamienne większą redukcją aktywności choroby w skali VAS według pacjenta: WMD = -15,22 (95% CI: -19,62; -10,81), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Istotnie większą redukcją liczby wrażliwych/bolesnych stawów (TJC): WMD: -5,80 (95% CI: -7,99; -3,62), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Większą redukcją liczby obrzękniętych stawów (SJC): WMD: -5,12 (95% CI: -8,76; -1,48), $p = 0,0058$ – wynik metaanalizy;
- Znamienne większym odsetkiem chorych uzyskujących poprawę HAQ-DI o $\geq 0,5$ jednostek (RB = 1,74 [95% CI: 1,16; 2,61], NNT = 7 (95% CI: 4; 23), $p = 0,0075$ (*ORAL Step*) i istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI (o $\geq 0,22$

punktu) – RB = 1,46 (95% CI: 1,29; 1,65), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;

- Istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia klinicznej poprawy:
 - oceny funkcjonowania fizycznego (PCS): RB = 1,41 (95% CI: 1,25; 1,59), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
 - oceny ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF): RB = 1,36 (95% CI: 1,14; 1,63), NNT = 9 (95% CI: 6; 20), $p = 0,0007$ – wynik metaanalizy;
 - oceny wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP): RB = 1,53 (95% CI: 1,27; 1,84), NNT = 7 (95% CI: 5; 11), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
 - oceny bólu: RB = 1,80 (95% CI: 1,50; 2,15), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
 - oceny ogólnego postrzegania zdrowia (GH): RB = 1,87 (95% CI: 1,50; 2,33), NNT = 6 (95% CI: 5; 8), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
 - oceny funkcjonowania psychicznego (MCS): RB = 1,34 (95% CI: 1,16; 1,56), NNT = 8 (95% CI: 5; 14), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
 - oceny witalności (VT): RB = 1,64 (95% CI: 1,39; 1,94), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
 - oceny funkcjonowania społecznego (SF): RB = 1,24 (95% CI: 1,08; 1,42), NNT = 10 (95% CI: 6; 26), $p = 0,0024$ – wynik metaanalizy;
 - oceny wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE): RB = 1,22 (95% CI: 1,01; 1,47), NNT = 15 (95% CI: 8; 140), $p = 0,0346$ – wynik metaanalizy;
 - oceny zdrowia psychicznego (MH): RB = 1,45 (95% CI: 1,22; 1,71), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
 - oceny aktywności choroby wg pacjenta: RB = 1,57 (95% CI: 1,38; 1,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
 - poprawy nasilenia dolegliwości bólowych: RB = 1,62 (95% CI: 1,42; 1,85), NNT = 4 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
 - poprawy zmniejszenia nasilenia zmęczenia: RB = 1,46 (95% CI: 1,26; 1,69), NNT = 6 (95% CI: 5; 9), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Istotnie większym wpływem na redukcję bólu (ocena pacjenta w skali VAS): WMD = -15,61 (95% CI: -18,28; -12,94), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Istotnie większą skutecznością w poprawie jakości życia, ocenianej na podstawie zmian wyników skali SF-36 – wyniki metaanaliz istotne statystycznie dla podskali PCS, WMD = 3,62 (95% CI: 2,68; 4,57), $p < 0,0001$, i podskali MCS, WMD = 2,45 (95% CI: 1,27; 3,63), $p < 0,0001$;

Podobnie dla każdej z 8 domen skali SF-36:

- funkcjonowanie fizyczne: WMD = 3,01 (95% CI: 1,89; 4,13), $p < 0,0001$,
 - ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego: WMD = 3,06 (95% CI: 1,92; 4,19), $p < 0,0001$,
 - odczuwanie bólu: WMD = 4,15 (95% CI: 3,13; 5,17), $p < 0,0001$,
 - ogólne postrzeganie zdrowia: WMD = 3,23 (95% CI: 2,31; 4,15), $p < 0,0001$,
 - witalność: WMD = 3,50 (95% CI: 2,36; 4,64), $p < 0,0001$,
 - funkcjonowanie społeczne: WMD = 3,04 (95% CI: 1,85; 4,23), $p < 0,0001$,
 - wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne: WMD = 2,20 (95% CI: 0,76; 3,64), $p = 0,0027$,
 - oraz zdrowie psychiczne: WMD = 2,60 (95% CI: 1,44; 3,76), $p < 0,0001$;
- Istotnie większym wpływem na redukcję nasilenia zmęczenia (skala FACIT-F): WMD = 4,11 (95% CI: 3,01; 5,21), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
 - Istotnie większym wpływem na poprawę jakości snu (skala MOS Sleep Scale): WMD = -4,00 (95% CI: -5,87; -2,13), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
 - Znamienne większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby wg SDAI ($\leq 3,3$ pkt): RB = 17,14 (95% CI: 1,00; 293,68), NNT = 15 (95% CI: 9; 51), $p = 0,05$ – na podstawie *ORAL Step*;
 - Istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg ACR-EULAR (wg definicji Boole'a): RR = 17,14 (95% CI: 1,00; 293,68), NNT = 15 (95% CI: 9; 51), $p = 0,05$ – na podstawie *ORAL Step*;
 - Znamienne większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR: RB = 2,04 (95% CI: 1,04; 4,01), NNT = 7 (95% CI: 4; 63), $p = 0,0387$ – na podstawie *Kremer 2012*;
 - Podobnym wpływem na progresję erozji stawów w ocenie mTSS: MD = -0,35 (95% CI: -0,76; 0,06), $p = 0,0930$ – na podstawie *ORAL Scan*;
 - Istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania braku progresji erozji stawów według kryteriów mTSS (zmiana $\leq 0,5$), RB = 1,15 (95% CI: 1,04; 1,26), NNT = 9 (95% CI: 6; 26), $p = 0,0038$ oraz według kryteriów ES (zmiana $\leq 0,5$), RB = 1,07 (95% CI: 1,00; 1,14), NNT = 16 (95% CI: 9; 199), $p = 0,0369$ – na podstawie *ORAL Scan*;
 - Znamienne większym prawdopodobieństwem uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR, RB = 2,04 (95% CI: 1,04; 4,01), NNT = 7 (95% CI: 4; 63), $p = 0,0387$.

Bezpieczeństwo

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły AEs ogółem w grupie TOFA + MTX był zbliżony do odsetka w grupie PBO + MTX – w zależności od badania wynosił od 45% do 67%; wynik metaanalizy potwierdził brak istotnych statystycznie różnic.

Ciężkie AEs (SAEs) raportowano z podobną częstością w grupach TOFA + MTX vs PBO + MTX w większości badań, z wyjątkiem *ORAL Sync*, gdzie prawdopodobieństwo wystąpienia SAEs było istotnie mniejsze w grupie TOFA + MTX: RR = 0,34 (95% CI: 0,12; 0,93), NNT = 27 (95%CI: 14; 712), p = 0,0355. Wynik metaanalizy był statystycznie nieistotny: RR = 1,03 (95% CI: 0,40; 2,64), p = 0,9518.

W żadnym z poszczególnych badań nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w częstości AEs prowadzących do przerwania leczenia. Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko przerwania leczenia z powodu AEs wskazało na istotnie większe ryzyko w grupie TOFA + MTX względem PBO + MTX: RR = 1,67 (1,02; 2,74), NNH = 46, (95% CI: 25; 403), p = 0,0423.

Częstość zarejestrowanych w badaniach **zgonów** nie różniła się istotnie między grupami TOFA + MTX a MTX.

Częstość poszczególnych AEs nie różniła się znamienne w większości badań. W wyniku przeprowadzonych metaanaliz dla porównania TOFA + MTX vs PBO + MTX wykazano znamienne większe ryzyko wystąpienia biegunki, zaparc, bólu głowy i zwiększenia aktywności ALT:

- biegunka: RR = 4,44 (95% CI: 1,41; 14,02), NNH = 37 (95% CI: 23, 95), p = 0,0195,
- zaparcia: RR = 10,39 (95% CI: 1,46; 74,16), NNH = 31 (95% CI: 20, 76), p = 0,0195,
- ból głowy: RR = 2,62 (95% CI: 1,15; 5,94), NNH = 37 (95% CI: 22, 135), p = 0,0212,
- zwiększenie aktywności ALT: RR = 3,44 (95% CI: 1,08; 11,00), NNH = 33 (95% CI: 19, 166), p = 0,0373.

TOFA mono vs PBO

Wyniki porównania TOFA mono vs PBO przedstawiono na podstawie 4 badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *Fleischman 2012*, *Kremer 2009*, *ORAL Solo (Fleischmann 2012a i Strand 2015a)* i *Tanaka 2015*. Terapię TOFA mono otrzymało łącznie 464 chorych, a PBO – 298 chorych.

Skuteczność kliniczna

TOFA mono w odniesieniu do PBO mono charakteryzował się:

- Ponad dwukrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR20: RB = 2,57 (95% CI: 2,08; 3,18), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Ponad trzykrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR50: RB = 3,63 (95% CI: 1,94; 6,77), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Ponad trzykrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR70: RB = 3,19 (95% CI: 1,89; 5,37), NNT = 9 (95% CI: 7; 14), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Znamienne większą poprawą wyniku HAQ-DI: WMD = -0,40 (95% CI: -0,62; -0,18), $p = 0,0003$ oraz większym prawdopodobieństwem uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-Di ($\geq 0,22$ i $\geq 0,3$ punktu): odpowiednio RB = 1,77 (95% CI: 1,17; 2,68), NNT = 4 (95% CI: 3; 11), $p = 0,0070$ i RB = 1,64 (95% CI: 1,29; 2,09); NNT = 5 (95% CI: 4; 9), $p < 0,0001$ – wyniki metaanalizy;
- Istotnie większą redukcją wartości DAS28(OB): WMD = -1,49 (95% CI: -2,66; -0,33), $p = 0,0122$ – wynik metaanalizy;
- Zamiennie większą redukcją wartości DAS28(CRP): WMD = -1,01 (95% CI: -1,22; -0,79), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Znamienne większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB): RB = 2,61 (95% CI: 1,23; 5,56), NNT = 18 (95% CI: 11; 67), $p = 0,0126$ – wynik metaanalizy. W przypadku oceny remisji z użyciem DAS28(CRP) wykonanej tylko w badaniu *ORAL Solo*, prawdopodobieństwo jej wystąpienia również było istotnie wyższe w grupie tofacytynibu: RR = 3,73 (95% CI: 1,64; 8,51), NNT = 8 (95% CI: 6; 14), $p = 0,0017$;
- Znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby – na podstawie DAS28(OB): RB = 2,38 (95% CI: 1,02; 5,56), NNT = 14 (95% CI: 8; 76), $p = 0,0461$ oraz DAS28(CRP): RB = 4,23 (95% CI: 2,10; 8,52), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$ – *ORAL Solo*;
- Istotnie większą redukcją aktywności choroby w skali VAS według badacza: WMD = -14,58 (95% CI: -18,75; -10,40), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Znamienne większą redukcją aktywności choroby w skali VAS według pacjenta: WMD = -16,11 (95% CI: -20,18; -12,03) $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Istotnie większą redukcją TJC: WMD: -6,17 (95% CI: -8,58; -3,77), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Istotnie większą redukcją SJC: WMD: -4,41 (95% CI: -6,06; -2,76), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;

- Znamienne poprawę wyniku w ocenie bólu przez pacjentów na podstawie VAS: WMD = -16,87 (95% CI: -20,99; -12,76), $p < 0,0001$ – wynik metaanalizy;
- Istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania umiarkowanej i dobrej odpowiedzi na leczenie wg EULAR, odpowiednio: RB = 1,45 (95% CI: 1,13; 1,86), NNT = 5 (95% CI: 3; 11), $p = 0,0037$ i RB = 7,99 (95% CI: 1,91; 33,51), NNT = 5 (95% CI: 4; 11), $p = 0,0045$ – na podstawie *Kremer 2009*;
- Znamienne poprawę w podskali oceniającej funkcjonowanie fizyczne chorego (PCS) i oceniającej mentalne funkcjonowanie chorego (MCS) kwestionariusza SF-36, odpowiednio WMD = 4,57 (95% CI: 3,01; 6,13), $p < 0,0001$ i WMD = 2,93 (95% CI: 1,17; 4,68), $p = 0,0011$ – wyniki metaanaliz;
- Istotną poprawę w ocenie jakości w zakresie wszystkich domen kwestionariusza SF-36 (wyniki metaanaliz):
 - Funkcjonowania fizycznego: WMD = 3,75 (95% CI: 2,05; 5,45), $p < 0,0001$,
 - Ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego: WMD = 4,69 (95% CI: 3,03; 6,34), $p < 0,0001$,
 - Odczuwania bólu: WMD = 6,21 (95% CI: 2,16; 10,25), $p = 0,0026$,
 - Ogólnego poczucia zdrowia: WMD = 2,56 (95% CI: 1,04; 4,08), $p = 0,0009$,
 - Witalności: WMD = 4,15 (95% CI: 2,44; 5,86), $p < 0,0001$,
 - Funkcjonowania socjalnego: WMD = 4,33 (95% CI: 2,46; 6,20), $p < 0,0001$,
 - Funkcjonowania emocjonalnego: WMD = 3,41 (95% CI: 1,27; 5,55), $p = 0,0018$,
 - Zdrowia psychicznego: WMD = 2,60 (95% CI: 0,83; 4,37), $p = 0,0040$.
- Znamienne poprawę w odczuwaniu zmęczenia na podstawie FACIT-F: WMD = 6,28 (95% CI: 1,34; 11,23), $p = 0,0128$ – wynik metaanalizy;
- Brakiem istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości snu na podstawie MOS (badanie *ORAL Solo*);
- Istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania klinicznie istotnej poprawy życia w zakresie podskali PCS: RB = 1,95 (1,37; 2,79); NNT = 3 (95% CI: 2; 5), $p = 0,0002$ i brakiem znamienych różnic w podskali MCS w przypadku tego punktu końcowego – wynik metaanalizy;
- Znamienne większym prawdopodobieństwem uzyskiwania klinicznie istotnej poprawy w ocenie następujących kategorii kwestionariusza SF-36:
 - ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF): RB = 1,62 (95% CI: 1,26; 2,08), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), $p = 0,0002$;

- wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP): RB = 1,93 (95% CI: 1,48; 2,53), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$;
 - oceny bólu (BP): RB = 1,69 (95% CI: 1,37; 2,09), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$;
 - ogólnego postrzegania zdrowia (GH): RB = 1,43 (95% CI: 1,12; 1,83), NNT = 8 (95% CI: 5; 21), $p = 0,0039$;
 - oceny witalności (VT): RB = 1,42 (95% CI: 1,15; 1,76), NNT = 7 (95% CI: 4; 14), $p = 0,0011$;
 - oceny funkcjonowania społecznego (SF): RB = 1,27 (95% CI: 1,06; 1,53), NNT = 9 (95% CI: 5; 32), $p = 0,0112$;
 - oceny zdrowia psychicznego: RB = 1,28 (95% CI: 1,03; 1,57), NNT = 10 (95% CI: 5; 53), $p = 0,0226$.
- częstszego uzyskiwania klinicznie istotnego zmniejszenia aktywności choroby, nasilenia dolegliwości bólowych oraz zmęczenia, odpowiednio RB = 1,51 (95% CI: 1,24; 1,85), NNT = 5 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$, RB = 1,45 (95% CI: 1,18; 1,77), NNT = 5 (95% CI: 4; 10), $p < 0,0001$ i RB = 1,36 (95% CI: 1,09; 1,69), NNT = 7 (95% CI: 4; 19), $p = 0,0031$ – na podstawie *ORAL Solo*.

Bezpieczeństwo

TOFA mono w odniesieniu do PBO mono charakteryzował się:

- Brakiem istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz tych związanych z leczeniem – odpowiednio wyniki metaanaliz i próby *Kremer 2009*;
- Istotnie niższym prawdopodobieństwem wystąpienia SAEs: RR = 0,27 (95% CI: 0,09; 0,77), NNH = 33 (95% CI: 18; 282), $p = 0,0145$ – wynik metaanalizy;
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu AEs.

TOFA mono vs ADA mono

Wyniki porównania TOFA mono vs ADA mono przedstawiono na podstawie 1 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *Fleischman 2012*, w którym terapię TOFA mono otrzymało łącznie 49 chorych oraz terapię ADA mono – 53 chorych.

Skuteczność kliniczna

Ponieważ w protokole tej próby, mimo wyróżnienia grupy adalimumabu, nie założono przeprowadzenia analizy porównawczej tofacetynybu z tym lekiem oraz z uwagi na małą liczebność grup obu

leków, w niniejszym raporcie także odstąpiono od porównawczej oceny statystycznej tych leków, a wyniki zaprezentowano w sposób opisowy.

W badaniu *Fleischmann 2012* ACR20 stwierdzono u 59,2% chorych z grupy tofacytynibu i 35,9% pacjentów z grupy adalimumabu. Mniejszy odsetek pacjentów uzyskał ACR50 i ACR70, odpowiednio 36,7% vs 18,9% i 12,2% vs 3,8%. Remisję choroby wg DAS28(OB) osiągnęło natomiast odpowiednio 12,4% i 3,8%. Poprawa stopnia niepełnosprawności ocenianego za pomocą kwestionariusza HAQ-DI wyniosła -0,51 (SD: 0,54) w grupie TOFA 5 mg i -0,35 (SD: 0,54) w grupie adalimumabu. Zmiana podskali SF-36 oceniającej stan fizyczny pacjentów wynosiła odpowiednio 7,0 i 3,9. Dodatkowo zaznaczono, że w żadnej z analizowanych grup nie stwierdzono istotnej poprawy w punktacji podskali oceniającej mentalne funkcjonowanie chorego.

Bezpieczeństwo

W badaniu chorzy z grupy ADA po 12 tygodniach terapii mieli zmienianą terapię na TOFA. Autorzy badania podali wyniki oceny bezpieczeństwa dla ADA z okresu 12 tygodni (czyli przed zmianą interwencji). Natomiast dla TOFA przedstawili wyniki z końca obserwacji – po 24 tygodniach leczenia. W związku z takim sposobem prezentacji danych (z różnych okresów stosowania leków) w raporcie odstąpiono od statystycznej oceny wyników. Ponadto w protokole tej próby, mimo wyróżnienia grupy adalimumabu, nie założono przeprowadzenia analizy porównawczej tofacytynibu z tym lekiem, a liczebność grup obu leków była niewielka – również potwierdza to zasadność przedstawienia jedynie opisowej analizy wyników.

Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u ponad 50% chorych w obu grupach. Ciężkie lub poważne AEs raportowano u pojedynczych pacjentów, a przerywanie leczenia z powodu AEs u kilku procent.

TOFA (mono lub z MTX) vs ADA + MTX

Dane pochodzą z dwóch badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *ORAL Strategy (Fleischmann 2017)* i *ORAL Standard (Strand 2016, van Vollenhoven 2012)*. W obydwu wyniki analizy skuteczności dostępne były dla TOFA i ADA z okresu 12 miesięcy obserwacji. Natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa, dla pierwszego z nich wyniki prezentowane są dla całego okresu obserwacji (12 miesięcy), natomiast w drugim badaniu wykorzystano dane z okresu pierwszych 3 miesięcy. Wynikało to ze sposobu prezentacji danych – w publikacji podano dane o poszczególnych AEs, które wystąpiły w okresie 0-3 miesięcy, 3-6 miesięcy i 6-12 miesięcy.

Skuteczność kliniczna

TOFA + MTX w odniesieniu do ADA + MTX charakteryzował się:

- Zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 – brak istotnych różnic w wynikach metaanaliz;
- Zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania klinicznie istotnej poprawy w HAQ-DI – brak istotnych różnic w wynikach metaanaliz oraz zbliżoną średnią poprawą HAQ-DI – brak istotnej różnicy w wynikach pojedynczego badania (*ORAL Standard*);
- Zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB) – brak istotnej różnicy w wynikach metaanalizy oraz zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby wg DAS28(CRP), SDAI, CDAI i ACR-EULAR (definicja Boole’a) – brak istotnych różnic w wynikach pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby (LDA) wg kryteriów SDAI, CDAI, DAS28(OB) i DAS28(CRP) – brak istotnych różnic w wynikach pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Zbliżoną średnią zmianą aktywności choroby ocenianej w skalach DAS28(OB), DAS28(CRP), SDAI i CDAI – na podstawie jakościowej analizy wyników pojedynczych badań (*ORAL Strategy i ORAL Standard*);
- Wyższą średnią zmianą (poprawą) jakości życia (SF-36) po 3 mies. leczenia:
 - w skali funkcjonowania fizycznego (SF-36 PCS), MD = 1,55 (95% CI: 0,11; 2,99) pkt;
 - w skali funkcjonowania psychicznego (SF-36 MCS), MD = 2,71 (95% CI: 0,89; 4,53) pkt;oraz dla każdej z podskal oceniających:
 - ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (PF): MD = 2,03 (95% CI: 0,33; 3,73), p = 0,0196,
 - wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP): MD = 1,85 (95% CI: 0,13; 3,57), p = 0,0349,
 - ból (BP): MD = 2,11 (95% CI: 0,39; 3,83), p = 0,0161,
 - ogólne postrzeganie zdrowia (GH): MD = 1,45 (95% CI: 0,02; 2,88), p = 0,0465,
 - witalność (VT): MD = 1,86 (95% CI: 0,18; 3,54), p = 0,0297,
 - funkcjonowanie społeczne (SF): MD = 3,54 (95% CI: 1,67; 5,41), p = 0,0002,
 - wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE): MD = 2,86 (95% CI: 0,68; 5,04), p = 0,0100,
 - zdrowie psychiczne (MH): MD = 1,90 (95% CI: 0,11; 3,69), p = 0,0373;

Różnice były istotne statystycznie, ale ich wielkość nie osiągnęła minimalnej klinicznie istotnej granicy – wyniki pojedynczego badania (*ORAL Standard*);

- Zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia (SF-36), zmniejszenia ogólnej oceny aktywności choroby wg pacjenta, bólu, zmęczenia (FACIT-F) oraz zbliżoną średnią zmianą oceny aktywności choroby wg pacjenta, bólu i zmęczenia (FACIT-F) – brak istotnych różnic w wynikach pojedynczego badania (*ORAL Standard*).

TOFA mono w odniesieniu do ADA + MTX charakteryzował się:

- Brakiem znamienych różnic w ACR50, ale nie spełnione zostało założone kryterium równoważnej skuteczności wyrażonej prawdopodobieństwem uzyskania ACR50 po 6 mies. leczenia; RD = -5,5% (98% CI: -14,0%; 3,0%), założona dolna granica 98% CI < -13,0% – wynik pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Brakiem istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi ACR20 i ACR70, odpowiednio dla TOFA mono i ADA + MTX: po 6 mies. 64,8% vs 71,0% i 18,2% vs 20,7%, a po 12 mies. 61,7% vs 67,6% i 21,1% vs 25,9% – wynik pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Istotnie niższym prawdopodobieństwem uzyskania remisji w ocenie wg:
 - DAS28(OB) w 12. mies.: RB = 0,65 (95% CI: 0,46; 0,94); NNH = 17 (95% CI: 10; 101), p = 0,0202;
 - DAS28(CRP) w 6. i 12. mies.: odpowiednio RB = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,97); NNH = 15 (95% CI: 8; 121), p = 0,0274 i RB = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85); NNH = 9 (95% CI: 6; 21), p = 0,0007;– wyniki pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Brakiem istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania remisji w ocenie wg SDAI, CDAI i ACR-EULAR w 6. i 12. mies. oraz wg DAS28(OB) w 6. mies.;
- Niższym prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby w ocenie wg:
 - SDAI w 12. mies.: RB = 0,83 (95% CI: 0,72; 0,96); NNH = 12 (95% CI: 7; 56), p = 0,0147;
 - CDAI w 12. mies.: RB = 0,86 (95% CI: 0,74; 1,00); NNH = 14 (95% CI: 7; 422), p = 0,0441;
 - DAS28(OB) w 6. i 12. mies.: odpowiednio RB = 0,75 (95% CI: 0,58; 0,97); NNH = 15 (95% CI: 8; 115), p = 0,0263 i RB = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,86); NNH = 10 (95% CI: 6; 24), p = 0,0013;
 - DAS28(CRP) w 12. mies.: RB = 0,79 (95% CI: 0,67; 0,92); NNH = 9 (95% CI: 6; 24), p = 0,0020;

- wyniki pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Brakiem istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania niskiej aktywności choroby w ocenie wg SDAI, CDAI i DAS28(CRP) w 6. mies. – wyniki pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy w skali HAQ-DI – brak istotnych różnic w wynikach pojedynczego badania (*ORAL Strategy*);
- Liczbowo mniejszymi średnimi zmianami oceny aktywności choroby w skalach SDAI, CDAI, DAS28(OB) i DAS28(CRP) – analiza jakościowa wyników pojedynczego badania (*ORAL Strategy*).

Bezpieczeństwo

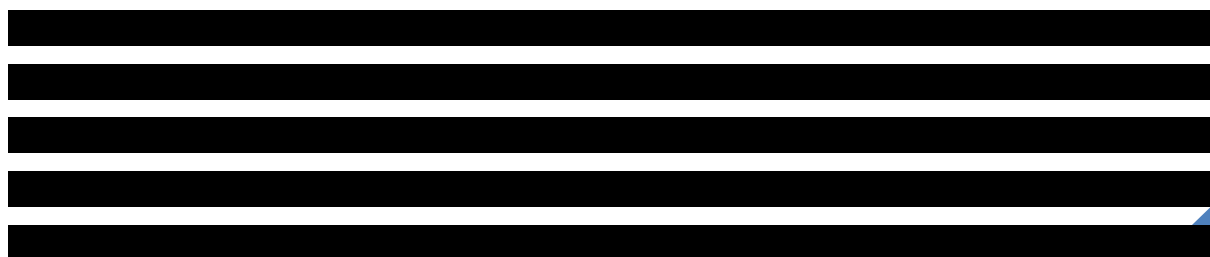
AEs ogółem odnotowano u ponad połowy chorych w obu badaniach, z podobną częstością w każdej z grup. Ciężkie AEs, podobnie jak przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs, nie przekroczyły częstości 10% w żadnej z grup obu badań. W obu badaniach odnotowano po 2 zgony: w *ORAL Standard* po jednym w każdej z grup, w *ORAL Strategy* – obydwa w grupie TOFA mono.

W badaniu *ORAL Standard* stwierdzono 3 przypadki poważnych zakażeń, wszystkie w grupie TOFA + MTX, natomiast w *ORAL Strategy* poważne zakażenia raportowano u $\leq 3\%$ chorych w każdej z grup. AEs specjalnego znaczenia (takie jak półpasiec, gruźlica, MACE i nowotwory) występowały rzadko ($\leq 2\%$ chorych) i bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Ogółem częstość poszczególnych AEs nie przekroczyła 10% w żadnej z grup obu badań.

W badaniu *ORAL Strategy* zmiany wartości parametrów laboratoryjnych były porównywalne dla TOFA + MTX i ADA + MTX, natomiast w grupie TOFA mono zdarzenia niepożądane związane z taką oceną występowały znamienne rzadziej. Z kolei w badaniu *ORAL Standard* w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia w grupie TOFA + MTX obserwowano istotnie statystycznie większe zmiany w porównaniu do grupy ADA + MTX, które dotyczyły spadku liczby neutrofilii oraz zwiększenia stężenia hemoglobiny, zawartości LDL i HDL, a także stężenia kreatyniny w surowicy.

TOFA vs leki biologiczne – porównanie pośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna tofacytynibu

Do analizy skuteczności praktycznej włączono 1 badanie obserwacyjne typu *pretest-posttest*: *Iwamoto 2017* (N=70; NICE: 6/8). W 24-tygodniowym okresie obserwacji, w kohorcie chorych na RZS

o średnio umiarkowanej aktywności choroby, w większości wykazujących oporność na leczenie MTX i w większości (70%) po uprzednim leczeniu bDMARDs zastosowanie tofacetynybu związane było z następującymi, statystycznie istotnymi zmianami względem wartości wyjściowych:

- zmniejszenie średniej aktywności choroby w skali DAS28(OB): 3,53 (SD: 1,17) vs 5,04 (SD: 1,33), $p < 0,0001$; istotną redukcję obserwowano już po 4 tyg. leczenia i efekt został utrzymany w całym okresie obserwacji; efekt był istotny statystycznie zarówno u chorych jednocześnie leczonych, jak i nieleczonych metotreksatem oraz zarówno u chorych leczonych tofacetynybem po uprzednim niepowodzeniu terapii tocilizumabem, jak i u nieleczonych wcześniej tocilizumabem;
- zmniejszenie przeciętnego (mediana) stopnia niesprawności pacjentów w skali HAQ-DI: 0,1 (0–0,88) vs 0,3 (0–1,0), $p < 0,05$;
- remisja objawów RZS u 21,4%, 26,1% i 20,3% pacjentów, odpowiednio w skalach DAS28(OB), SDAI i CDAI ($p < 0,05$); efekt obserwowany także w subpopulacjach obciążonych gorszym rokowaniem, tj. nieotrzymujących jednoczesnego leczenia metotreksatem (22,7%) lub po nieskutecznym leczeniu tocilizumabem (25,0%);
- zwiększenie odsetka chorych z aktywnością choroby nie przekraczającą niskiej (LDA lub remisja) w skalach DAS28(OB), SDAI i CDAI ($p < 0,05$).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa tofacetynybu

Zakres analizy bezpieczeństwa dostosowano, zgodnie z Wytycznymi HTA do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej (*AOTMiT 2016*, s. 26-27). Ponieważ oceniana technologia medyczna polega na stosowaniu innowacyjnej substancji czynnej, o nowym mechanizmie działania w znacznej populacji chorych (choroba często występująca), za zasadne uznano poszerzenie zakresu oceny bezpieczeństwa poza badania RCT włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych. W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano także pacjentów przyjmujących tofacetynyb w dawkach innych, niż zarejestrowane – co zwiększa liczebność populacji ekspozowanej na lek oraz umożliwia ocenę zależności przyczynowo-skutkowych na podstawie związku (lub braku związku) występowania danego AE od zastosowanej dawki tofacetynybu.

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 18 dodatkowych badań: (1) 7 badań pierwotnych, ukierunkowanych na precyzyjną ocenę ryzyka określonych AEs w dużej populacji chorych na RZS leczonych tofacetynybem w badaniach klinicznych (*Cohen 2014, Winthrop 2014, Winthrop 2016, Curtis 2016a, Charles-Schoeman 2016, Cohen 2017 i Curtis 2017*); (2) 5 pierwotnych badań oceniających bezpieczeństwo tofacetynybu w rzeczywistej praktyce klinicznej (*Chen 2017, Lim 2017, Curtis 2016b*,

Xie 2016, Iwamoto 2017) – w tym 2 względem bDMARDs oraz (3) 6 przeglądów systematycznych z metaanalizą, których celem była ocena bezpieczeństwa tofacytynibu lub tofacytynibu i bDMARDs (*Maneiro 2017, Tarp 2017, Strand 2015, Souto 2015, Souto 2014, Salgado 2014*). Wszystkie wymienione badania opublikowano w latach 2014-2017.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa pozwoliła na precyzyjne oszacowanie współczynników ryzyka zgonu, SAEs (w tym ciężkich zakażeń), zakażeń – w tym oportunistycznych, nowotworów złośliwych, zdarzeń sercowo-naczyniowych i perforacji przewodu pokarmowego u chorych na RZS leczonych tofacytynibem. Ze zgromadzonych danych wynika, że częstość poszczególnych AEs zasadniczo jest zbliżona do częstości raportowanych dla obecnie refundowanych bDMARDs. Wyjątkiem jest zwiększone ryzyko płuca, które wykazuje silne zróżnicowanie regionalne i dotyczy przede wszystkim Azji. Najczęściej występującym u leczonych tofacytynibem zakażeniem oportunistycznym była gruźlica, jednak większość przypadków wystąpiła poza Europą, w regionach o wysokiej zachorowalności w populacji ogólnej. Ponadto tofacytynib (a także tocilizumab) powodował umiarkowane zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL i HDL, czemu nie towarzyszył jednak wzrost częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych (współczynnik zapadalności dla MACE był niski i nie wzrastał z rosnącą ekspozycją na tofacytynib). Kluczowe informacje ilościowe i jakościowe uzyskane w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa zestawiono tabelarycznie (Tabela 190).

Tabela 179. Zestawienie kluczowych danych z poszerzonej analizy bezpieczeństwa tofacytynibu w RZS.

Oceniane AEs	Badania pierwotne na łącznej populacji badań klinicznych	Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań klinicznych	Badania pierwotne na populacji pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej
Liczba badań i pacjentów (referencje)	7 badań, 4069-6194 pacjentów leczonych TOFA (<i>Cohen 2014, Winthrop 2014, Winthrop 2016, Curtis 2016a, Charles-Schoeman 2016, Cohen 2017, Curtis 2017</i>)	6 metaanaliz (<i>Maneiro 2017, Tarp 2017, Strand 2015, Souto 2015, Souto 2014, Salgado 2014</i>)	5 badań*, 11-4755 pacjentów leczonych TOFA, 866-131 144 leczonych bDMARDs (<i>Chen 2017, Lim 2017, Curtis 2016b, Xie 2016, Iwamoto 2017</i>)
Jakość dowodów naukowych	6-7/9 w skali NOS dla badań kohortowych	6-10/11 w skali AMSTAR	NOS: 8/9 (<i>Curtis 2016b, Xie 2016</i>); NICE: 6/8 (<i>Iwamoto 2017</i>)
Zgony / całkowita śmiertelność	<ul style="list-style-type: none"> śmiertelność do 30 dni od zakończenia leczenia TOFA: 0,30 / 100 P-Y, a z uwzględnieniem zgonów późniejszych: 0,53 / 100 P-Y (95% CI: 0,40; 0,71) (<i>Cohen 2014</i>); zbliżone oszacowania uzyskano w obserwacji długoterminowej (<i>Cohen 2017</i>); najczęstszą przyczyną zgonów u chorych leczonych tofacytynibem były zakażenia (37,5%), nowotwory złośliwe (21,9%; większość w populacji LTE), a rzadziej – zdarzenia sercowo-naczyniowe (12,5%) (<i>Cohen 2014</i>); śmiertelność była zbliżona pomiędzy grupami leczonymi TOFA w badaniach III fazy vs w fazach LTE, a także pomiędzy chorymi leczonymi tofacytynibem w dawce 5 lub 10 mg BID, adalimumabem lub placebo (wnioski na podst. 95% CI) (<i>Cohen 2014</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych różnic w ryzyku zgonu pomiędzy TOFA a jakimkolwiek bDMARD (<i>Tarp 2017</i>); w metaanalizach nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku zgonu pomiędzy TOFA a leczeniem kontrolnym† (<i>Tarp 2017, Salgado 2014</i>) 	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	<ul style="list-style-type: none"> częstość SAE w obserwacji długoterminowej: 9,4 / 100 P-Y (<i>Cohen 2017</i>); najczęściej obserwowane SAE: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (<i>Cohen 2017</i>); 	<ul style="list-style-type: none"> NMA wykazała, że leczenie tofacytynibem związane jest z i.s. niższym ryzykiem SAE niż CER [RtR = 0,69 (95% CI: 0,53; 0,88)] (<i>Tarp 2017</i>); analiza wrażliwości wskazywała także na i.s. niższe ryzyko SAE u leczonych TOFA 5 w monoterapii w porównaniu do ADA w monoterapii oraz TOC w monoterapii i w skojarzeniu z csDMARD – różnice występowały w okresie do 6 mies. obserwacji (<i>Tarp 2017</i>) w metaanalizach nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku SAE pomiędzy TOFA a leczeniem kontrolnym† (<i>Tarp 2017, Salgado 2014</i>) 	-
Ciężkie zakażenia (SIE)	<ul style="list-style-type: none"> częstość w populacji leczonej TOFA: 3,09 / 100 P-Y – wg autorów badania jest to wartość porównywalna do raportowanych dla innych bDMARDs (<i>Cohen 2014</i>); częstość SIE w ocenie długoterminowej: 2,7 / 100 P-Y (<i>Cohen 2017</i>); najczęściej występowało zapalenie płuc, rzadziej zakażenia skóry i tkanek miękkich (<i>Cohen 2014</i>); istotne zwiększenie ryzyka SIE było związane z wiekiem ≥65 lat, współistniejącą cukrzycą, wyższą dawką TOFA (10 vs 5 mg BID) i wyższą dawką GKS (≥ 7,5 vs < 7,5 mg) (<i>Cohen 2014</i>); a także z limfopenią, leczeniem w Azji, POChP, zwiększeniem dawki tofacytynibu w czasie leczenia o 5 mg, późniejszą linią leczenia, wyższą wyjściowo niesprawnością i masą ciała, płcią żeńską (<i>Cohen 2017</i>); 	<ul style="list-style-type: none"> w metaanalizie nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku SIE pomiędzy TOFA a leczeniem kontrolnym† (<i>Strand 2015</i>); i.s. wzrost ryzyka SIE względem leczenia kontrolnego† stwierdzono dla komparatorów: TOC (w subpopulacji chorych, u których nie uzyskano uprzednio właściwej odpowiedzi na DMARDs) i INF (u chorych, u których nie stosowano wcześniej MTX) (<i>Strand 2015</i>) 	-

Oceniane AEs	Badania pierwotne na łącznej populacji badań klinicznych	Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań klinicznych	Badania pierwotne na populacji pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej
Gruźlica (TB)	<ul style="list-style-type: none"> • częstość SIE była stabilna w czasie (<i>Cohen 2014, Cohen 2017</i>) • najczęściej raportowane zakażenie oportunistyczne w programie badań klinicznych dla TOFA, ale rzadkie w regionach o niskiej lub średniej zapadalności (<i>Winthrop 2016</i>); • w populacji programu klinicznego analizowanej do 04.2013 przypadki TB wystąpiły wyłącznie u chorych leczonych TOFA (brak przypadków w grupach PBO, ADA i MTX – przy znacznie mniejszej ekspozycji) (<i>Winthrop 2016</i>); • częstość TB w populacji leczonej TOFA: 0,2 / 100 P-Y (<i>Winthrop 2016, Cohen 2017</i>); • wyższe ryzyko u mężczyzn, u chorych w wieku ≥ 65 lat i w regionach o wysokiej zapadalności w populacji ogólnej (<i>Winthrop 2016</i>); w populacji programu klinicznego analizowanej do 04.2012 na 16 przypadków TB tylko 1 wystąpił w Europie (<i>Cohen 2014</i>); • w populacji badań III fazy wszystkie przypadki TB u leczonych TOFA 10, nie odnotowano żadnego przypadku u leczonych TOFA 5 (<i>Winthrop 2016</i>); • większość przypadków TB (28/36) wystąpiła w regionach endemicznych – o wysokiej zapadalności (<i>Cohen 2017</i>); • częstość TB u leczonych TOFA w regionach o średniej zapadalności (w tym Polska): 0,1 / 100 P-Y (<i>Winthrop 2016, Cohen 2017</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • w metaanalizie nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku TB pomiędzy TOFA a leczeniem kontrolnym† (<i>Souto 2014</i>); • zmetaanalizowane współczynniki zapadalności u leczonych TOFA były porównywalne do leczonych TNFi, a wyższe od pozostałych DMARDs (TOC, RTX), niemniej dane dla GOL, CER, TOC, RTX i TOFA były bardzo ograniczone (<i>Souto 2014</i>) 	Nie obserwowano żadnego przypadku zachorowania na TB na 11 pacjentów leczonych TOFA (<i>Lim 2017</i>).
Półpasiec (HZ)	<ul style="list-style-type: none"> • częstość HZ w populacji leczonej TOFA: 4,4 / 100 P-Y (<i>Winthrop 2014</i>); w obserwacji długoterminowej: 3,9 / 100 P-Y (<i>Cohen 2017</i>); • w grupach PBO i ADA częstość niższa – przy znacznie mniejszej ekspozycji, trendy NS (<i>Winthrop 2014</i>); w długoterminowej obserwacji: 0,3 / 100 P-Y (<i>Cohen 2017</i>) • ryzyko HZ znacznie wyższe wśród leczonych w Azji (7,7 / 100 P-Y) niż w innych regionach, w tym w Europie Zachodniej (2,7 / 100 P-Y) i Wschodniej (3,0 / 100 P-Y) (<i>Winthrop 2014</i>); w analizie długoterminowej: Azja – 5,3 vs Europa 2,5 / 100 P-Y (<i>Cohen 2017</i>); • inne istotne czynniki ryzyka: wiek ≥ 65 lat (<i>Winthrop 2014, Cohen 2014, Cohen 2017</i>), przyjmowanie GKS (<i>Cohen 2014, Cohen 2017</i>), zwiększenie dawki tofacytynibu w czasie leczenia o 5 mg (<i>Cohen 2017</i>), palenie (<i>Cohen 2017</i>), leczenie w USA/Kanadzie vs w Europie (<i>Cohen 2017</i>); • analizy ograniczone do 3 mies. (przed • zakażenia ciężkie – 7% przypadków HZ; większość (12/16) poza Europą (<i>Winthrop 2014</i>); • nie notowano zgonów z powodu HZ ani półpaśca trzewnego (<i>Winthrop 2014</i>); • u większości chorych z HZ leczenie TOFA wstrzymywano czasowo lub kontynuowano (89%), całkowite przerwanie leczenia – u 10% (<i>Winthrop 2014</i>) • częstość HZ nie wzrastała z wydłużeniem czasu leczenia (<i>Cohen 2014, Cohen 2017</i>) 	<p>w metaanalizie nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku HZ pomiędzy TOFA a leczeniem kontrolnym† (<i>Salgado 2014</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • częstość HZ w populacji leczonej TOFA: 3,87 / 100 P-Y (<i>Curtis 2016b</i>); • liczbowo zapadalność na HZ była najwyższa wśród pacjentów leczonych TOFA (IR o 1,4-2 razy wyższy od IR dla poszczególnych TNFi, RTX i TOC) (<i>Curtis 2016b</i>); • czynniki i.s. zwiększające ryzyko HZ: wiek > 50 lat, płeć żeńska, GKS $> 7,5$ mg dziennie, wcześniejsze zakażenie leczone ambulatoryjnie, ≥ 3-krotna hospitalizacja (<i>Curtis 2016b</i>); • czynnik i.s. zmniejszający ryzyko HZ: wcześniejsze zaszczepienie p/HZ (<i>Curtis 2016b</i>)
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (CV) i zdarzenia sercowo-	<p><u>MACE</u> (<i>Charles-Schoeman 2016</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość dla TOFA 5: w badaniach III fazy - 0,63 / 100 P-Y; LTE - 0,34 / 100 P-Y (<i>Charles-Schoeman 2016</i>); • częstość dla TOFA zbliżona do ADA i PBO; MTX – 0 wystąpień, przy znacznie mniejszej ekspozycji (<i>Charles-Schoeman 2016</i>); 	<ul style="list-style-type: none"> • (<i>Souto 2015</i>); • wzrostowi stężenia LDL-C towarzyszył istotny wzrost procentowy średniego stężenia HDL-C (<i>Souto 2015</i>); • w 1 z 2 metaanaliz wykazano także i.s. wzrost 	-

Oceniane AEs	Badania pierwotne na łącznej populacji badań klinicznych	Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań klinicznych	Badania pierwotne na populacji pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej
naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> • brak trendu wzrostu ryzyka z rosnącym czasem leczenia (<i>Cohen 2017</i>); <u>Zgon CV</u> (<i>Charles-Schoeman 2016</i>) • częstość dla TOFA 5: w badaniach III fazy - 0,29 / 100 P-Y; LTE - 0,09 / 100 P-Y; • częstość dla TOFA zbliżona do ADA; PBO i MTX – 0 wystąpień, przy znacznie mniejszej ekspozycji; <u>Zawał serca</u> (<i>Charles-Schoeman 2016</i>) • częstość dla TOFA 5: w badaniach III fazy - 0,12 / 100 P-Y; LTE - 0,11 / 100 P-Y; • częstość dla TOFA zbliżona do ADA; PBO i MTX – 0 wystąpień, przy znacznie mniejszej ekspozycji; <u>Zdarzenie mózgowo-naczyniowe</u> (<i>Charles-Schoeman 2016</i>) • częstość dla TOFA 5: w badaniach III fazy - 0,29 / 100 P-Y; LTE - 0,14 / 100 P-Y; • częstość dla TOFA zbliżona do PBO; ADA i MTX – 0 wystąpień, przy znacznie mniejszej ekspozycji; <u>CHF</u> (<i>Charles-Schoeman 2016</i>) • częstość dla TOFA 5: w badaniach III fazy - 0,06 / 100 P-Y; LTE - 0,11 / 100 P-Y; • ADA, PBO, MTX – 0 wystąpień, przy znacznie mniejszej ekspozycji; <u>Zmiany ciśnienia tętniczego krwi</u> (<i>Charles-Schoeman 2016</i>) • średnie zmiany SBP i DBP względem wartości wyjściowych – niewielkie; • średnie SBP i DBP stabilne w 24-mies. obserwacji; • brak znaczących zmian proporcji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym względem odsetków wyjściowych; • liczbowo nieznacznie wyższe odsetki chorych ze zdarzeniami związanymi z nadciśnieniem tętniczym wśród leczonych TOFA vs PBO (5 mg BID vs PBO – odpowiednio 2,2% vs 1,5% do 3 mies. i 1,4% vs 0,9% w okresie 3-6 mies.), ADA (5 mg BID vs ADA – odpowiednio 2,2% vs 0 do 3 mies., 1,4% vs 0 w okresie 3-6 mies. i 3,1% vs 1,5% po 6 mies.) i MTX (5 mg BID vs MTX – odpowiednio 2,2% vs 1,1% do 3 mies., 1,4% vs 0 w okresie 3-6 mies. i 3,1% vs 1,1% po 6 mies.); • zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym – w większości łagodne lub umiarkowane; ciężkie – u 16 pacjentów; <u>Zmiany profilu stężeń lipidów</u> (<i>Charles-Schoeman 2016</i>) • w badaniach III fazy średnie procentowe zmiany LDL-C, HDL-C, TC i TG względem wartości wyjściowych większe dla TOFA niż dla PBO, ADA i MTX; • w fazach LTE stężenia LDL-C, HDL-C, TC i TG nie wzrastały względem poziomu osiągniętego w badaniach III fazy 	<p>ryzyka hipercholesterolemii dla TOFA vs leczenie kontrolne[†] [RR=1,70 (95%CI: 1,10; 2,63)]; efekt był silniejszy dla dawki TOFA 10 (<i>Salgado 2014</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • i.s. wzrost ryzyka hipercholesterolemii (TC >240 mg/dl) i stężenia LDL-C > 130 mg/dl, przy jednoczesnym wzroście stężenia HDL-C wykazano także dla komparatora – TOC; dla TNFi – brak i.s. zmian; RTX – brak danych (<i>Souto 2015</i>) 	
Nowotwory złośliwe	<p><u>Nowotwory złośliwe ogółem, z wyłączeniem NMSC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość w populacji leczonej TOFA: 0,85 / 100 P-Y (<i>Curtis 2016a</i>); w obserwacji długoterminowej: 0,9 / 100 P-Y (<i>Cohen 2017</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • w metaanalizie nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku nowotworów złośliwych (ogółem, guzów litych, nowotworów krwi i układu chłonnego, NMSC i czerniaka) pomiędzy TOFA 	

Oceniane AEs	Badania pierwotne na łącznej populacji badań klinicznych	Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań klinicznych	Badania pierwotne na populacji pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej
	<ul style="list-style-type: none"> w badaniach III fazy częstość porównywalna dla TOFA 5 i ADA, najniższa dla PBO, przy znacznie mniejszej ekspozycji w grupach referencyjnych (<i>Curtis 2016a</i>); najczęściej występującym nowotworem był rak płuca, a następnie rak piersi, chłoniak i rak żołądka (<i>Curtis 2016a</i>); zapadalność na nowotwory złośliwe ogółem, jak i w poszczególnych umiejscowieniach była stabilna w czasie – nie rosła ze zwiększającą się ekspozycją na TOFA (<i>Curtis 2016a</i>); <p>NMSC</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość w populacji leczonej TOFA: 0,55 / 100 P-Y (<i>Curtis 2017</i>); w obserwacji długoterminowej: 0,6 / 100 P-Y (<i>Cohen 2017</i>); częstość dla TOFA zbliżona do PBO, ADA i MTX, przy znacznie mniejszej ekspozycji w grupach referencyjnych (<i>Curtis 2017</i>); BCC stanowił 56,8%, a SCC - 40,8% przypadków NMSC; inne NMSC - u 3 przypadki (<i>Curtis 2017</i>); ryzyko NMSC i.s. wyższe u pacjentów leczonych wcześniej TNFi, ≥ 65 lat, mężczyzn, mieszkańców USA, chorych rasy białej (<i>Curtis 2017</i>); zapadalność na NMSC była stabilna w czasie (<i>Curtis 2017, Cohen 2017</i>) 	<p>a leczeniem kontrolnym[†] (<i>Maneiro 2017</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość NMSC była liczbowo wyższa dla TOFA 10 niż dla ETN, CER lub TOC, ale częstość NMSC u leczonych TOFA 5 nie odbiegała od częstości NMSC u leczonych bDMARDs (<i>Maneiro 2017</i>) 	
Perforacja przewodu pokarmowego (GIP)	<ul style="list-style-type: none"> częstość w populacji leczonej TOFA, obserwacja długoterminowa: 0,11 / 100 P-Y (<i>Cohen 2017</i>) wszystkie GIP wystąpiły u pacjentów leczonych w skojarzeniu z NSAIDs i/lub GKS; u ok. 60% z nich występowało wcześniej zapalenie uchyłków lub choroba uchyłkowa jelit (<i>Cohen 2017</i>) 	-	<ul style="list-style-type: none"> częstość w populacji leczonej TOFA: 0,86 / 100 P-Y (<i>Xie 2016</i>); częstość GIP dla TOFA zbliżona do TNFi ogółem, ADA, ETN, INF i RTX i liczbowo niższa od TOC (<i>Xie 2016</i>); ryzyko I-GIP było i.s. wyższe u leczonych TOC vs TNFi; HR = 2,51 (95% CI: 1,31; 4,80) (<i>Xie 2016</i>); czynniki i.s. zwiększające ryzyko GIP: wyższy wiek, przebyte zapalenie uchyłków lub inne zaburzenia GI oraz stosowanie GKS >7,5 mg dziennie (<i>Xie 2016</i>)
Inne zidentyfikowane ryzyka	<p>W pojedynczych badaniach wtórnych u leczonych TOFA stwierdzono i.s. wzrost ryzyka (względem leczenia kontrolnego, tj. leczenia bez TOFA – placebo lub sDMARDs)[†]:</p> <ul style="list-style-type: none"> podwyższenia stężenia kinazy kreatynowej we krwi; IRR=4,77 (95%CI: 1,58; 23,58) (<i>Salgado 2014</i>); biegunki – efekt istotny dla TOFA 5: RR=3,08 (95% CI: 1,33; 7,06) (<i>Salgado 2014</i>); ból głowy: IRR=2,90 (95% CI: 1,48; 6,48) (<i>Salgado 2014</i>) 		

* w zestawieniu tabelarycznym nie uwzględniono danych z badania Iwamoto 2017, którego głównym celem była ocena skuteczności praktycznej, dostarczającego bardzo ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu z pozostałymi badaniami;

† szczegółowo komparatory zestawiono w rozdz. 1.9.3. Przeglądy systematyczne oceniające bezpieczeństwo, w tabeli zbiorczej; leczenie kontrolne w badaniach wtórnych oznaczało leczenie bez udziału TOFA lub bDMARDs, w poszczególnych badaniach następująco: *Maneiro 2017* - PBO lub csDMARD, *Tarp 2017* – dowolna interwencja bez b/tsDMARD, *Strand 2015* - PBO (u pacjentów nieodpowiadających na DMARDs) lub MTX (u pacjentów nieleczonych wcześniej MTX), *Souto 2015* – interwencja bez TOFA/bDMARD (nie podano precyzyjnej definicji komparatora), *Souto 2014* - leczenie bez bDMARD/TOFA, *Salgado 2014* - interwencja bez TOFA/bDMARD (nie podano precyzyjnej definicji komparatora).

1.15. Dyskusja

Xeljanz (tofacytynib) jest lekiem immunosupresyjnym, który jest zarejestrowany w USA od 2012 r. w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Lek otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2017 roku. Substancja czynna leku Xeljanz – tofacytynib – selektywnie blokuje aktywność kinaz janusowych, odgrywających ważną rolę w procesie zapalnym i uszkodzeniach stawów, które występują w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Osłabiając sygnalizację interleukinową oraz interferonową tofacytynib moduluje odpowiedź immunologiczną i zapalną.

Xeljanz jest stosowany w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnej postaci RZS, gdy poprzednie leczenie jednym lub większą liczbą leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDs) nie było wystarczająco skuteczne lub powodowało zdarzenia niepożądane. Lek może być również przyjmowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu, lub gdy leczenie takie jest nieodpowiednie.

Xeljanz stanowi pierwszą opcję terapeutyczną w programie lekowym leczenia RZS możliwą do zastosowania w postaci doustnej, co stanowi jego przewagę nad pozostałymi lekami biologicznymi refundowanymi w Polsce, umożliwiając pacjentom w tej przewlekłej terapii uniknięcie bolesnych wstrzyknięć oraz konieczności przechowywania leku w lodówce. Obecnie stosowane leki mogą być podawane podskórnie lub dożylnie. **Ponadto mechanizm działania TOFA oraz jego charakter chemiczny odbiega od stosowanych obecnie leków biologicznych** co również może skutkować wartością dodaną leczenia, również w przypadku niepowodzenia stosowania obecnie refundowanych schematów lub utraty odpowiedzi na leczenie.

Celem analizy jest analiza efektywności klinicznej tofacytynibu (stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem lub monoterapii) w leczeniu aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), [REDAKTOWANE], w porównaniu do leków biologicznych aktualnie dostępnych dla pacjentów w ramach programu lekowego: adalimumabu (ADA), certolizumabu pegol (CER), etanerceptu (ETN), golimumabu (GOL), infliksymabu (INF), tocilizumabu (TOC) i rytuksymabu (RTX), stosowanych w skojarzeniu z csDMARDs. Ze względu na aktualną praktykę kliniczną, włączano również ADA, CER, ETN i TOC stosowane w monoterapii. W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania do raportu włączono:

- 101 publikacji dotyczących badań pierwotnych:
 - 16 publikacji opisujących badania RCT dla tofacytynibu,
 - 13 publikacji opisujących badania bez randomizacji dla tofacytynibu,

- 72 publikacje opisujących badania RCT dla komparatorów uwzględnianych w analizie,
- 16 przeglądów systematycznych, w tym sześć dotyczących oceny bezpieczeństwa tofacytynibu.

Produkt leczniczy Xeljanz zawiera nową substancję czynną, o innowacyjnym mechanizmie działania. Mimo niedawnej daty dopuszczenia do obrotu dla ocenianego leku dostępne są już bardzo liczne badania, w tym pierwotne, długoterminowe badania ukierunkowane na precyzyjną ocenę bezpieczeństwa tofacytynibu o chorych z rozpoznaniem RZS, badania oceniające ryzyko działań niepożądanych szczególnej uwagi w rzeczywistej praktyce klinicznej, jak również metaanalizy oparte na przeglądach systematycznych. Do analizy klinicznej włączono między innymi 7 pierwotnych badań analizujących bezpieczeństwo tofacytynibu w dużych grupach chorych na RZS, obejmujących od 4 do ponad 6 tysięcy pacjentów leczonych tofacytynibem oraz 5 badań oceniających bezpieczeństwo tego leku w rzeczywistej praktyce klinicznej – z których największe obejmowało 4,7 tysięcy chorych przyjmujących tofacytynib. Okres obserwacji pacjentów w najdłuższej analizie bezpieczeństwa wynosi już 8,5 roku, z łącznym okresem ekspozycji na lek przekraczającym 19 tysięcy pacjento-lat terapii. Dostępność tak wyczerpujących danych dotyczących bezpieczeństwa leku, umożliwiająca wysoce wiarygodną ocenę stosunku korzyści do ryzyka w ramach oceny HTA już w krótkim czasie po dopuszczeniu do obrotu jest dla noworejestrowanych leków innowacyjnych sytuacją unikalną.

Zastosowanie tofacytynibu w skojarzeniu z metotreksatem prowadziło do istotnie częstszego osiągnięcia poszczególnych rodzajów poprawy w przebiegu choroby (ACR20, ACR50 i ACR70) w odniesieniu do metotreksatu. Także poszczególne składowe oceny poprawy schorzenia (takiej jak liczba stawów bolesnych czy obrzękniętych, ocena aktywności choroby wg badacza i pacjenta, a także analiza wskaźnika stopnia niepełnosprawności chorego) uległy istotnie większej poprawie w grupie pacjentów leczonych tofacytynibem. Chorzy, którzy otrzymywali tofacytynib w skojarzeniu z MTX w porównaniu do MTX wykazywali także znamienne większą redukcję wartości DAS28(OB) i DAS28(CRP), a także remisję choroby i jej niską aktywność, oceniane w oparciu o te wskaźniki.

Z kolei porównanie tofacytynibu podawanego w skojarzeniu z metotreksatem nie wykazało znamienych różnic w skuteczności klinicznej względem adalimumabu podawanego w skojarzeniu z metotreksatem w ocenie takich parametrów jak ACR20 (50-70%), ACR50 (35-37%), ACR70 (20-30%), czy uzyskanie klinicznie istotnej poprawy wg zmiany HAQ-DI (65-70%). Również remisja choroby – oceniana na podstawie skal DAS28(OB), DAS28(CRP), SDAI, CDAI i ACR-EULAR – raportowana była z podobną częstością w obu grupach; w zależności od badania i użytej skali stwierdzano ją u kilkunastu do trzydziestukilku procent pacjentów. Niską aktywność choroby uzyskiwało, w zależności od użytej do oceny skali, dwadzieścia kilka do 50% pacjentów. Jakość życia chorych leczonych TOFA

w skojarzeniu z MTX uległa poprawie, ocena wobec ADA + MTX nie wskazała na wyraźną korzyść jednego z leków.

Chorzy otrzymujący monoterapię tofacytynibem w porównaniu do placebo istotnie częściej uzyskiwali poprawę w przebiegu RZS (większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70). Także odsetki chorych z remisją oraz niską aktywnością choroby były istotnie większe w grupie TOFA mono wobec placebo. Również na podstawie oceny liczby obrzękniętych i bolących stawów wykazano istotny wpływ tofacytynibu na poprawę stanu pacjentów. Tofacytynib w monoterapii charakteryzował się znamienne większym wpływem na poprawę jakości życia chorych, ocenianą na podstawie kwestionariusza HAQ-DI oraz DAS28. W przypadku porównania monoterapii tofacytynibem z monoterapią adalimumabem odstąpiono od statystycznego porównania wyników ze względu na małe liczebności grup.

Skuteczność tofacytynibu we wnioskowanej populacji chorych na RZS potwierdzono już także w badaniu obserwacyjnym, przeprowadzonym w kohorcie chorych leczonych tofacytynibem w rzeczywistej praktyce klinicznej. Istotne zmniejszenie aktywności choroby, które uzyskiwano już po 4 tygodniach terapii, utrzymywało się do końca zaplanowanego okresu obserwacji, a efekt był istotny statystycznie zarówno u chorych jednocześnie leczonych, jak i nieleczonych metotreksatem oraz zarówno u chorych leczonych tofacytynibem po uprzednim niepowodzeniu terapii tocilizumabem, jak i u nieleczonych wcześniej tocilizumabem (*Iwamoto 20217*).

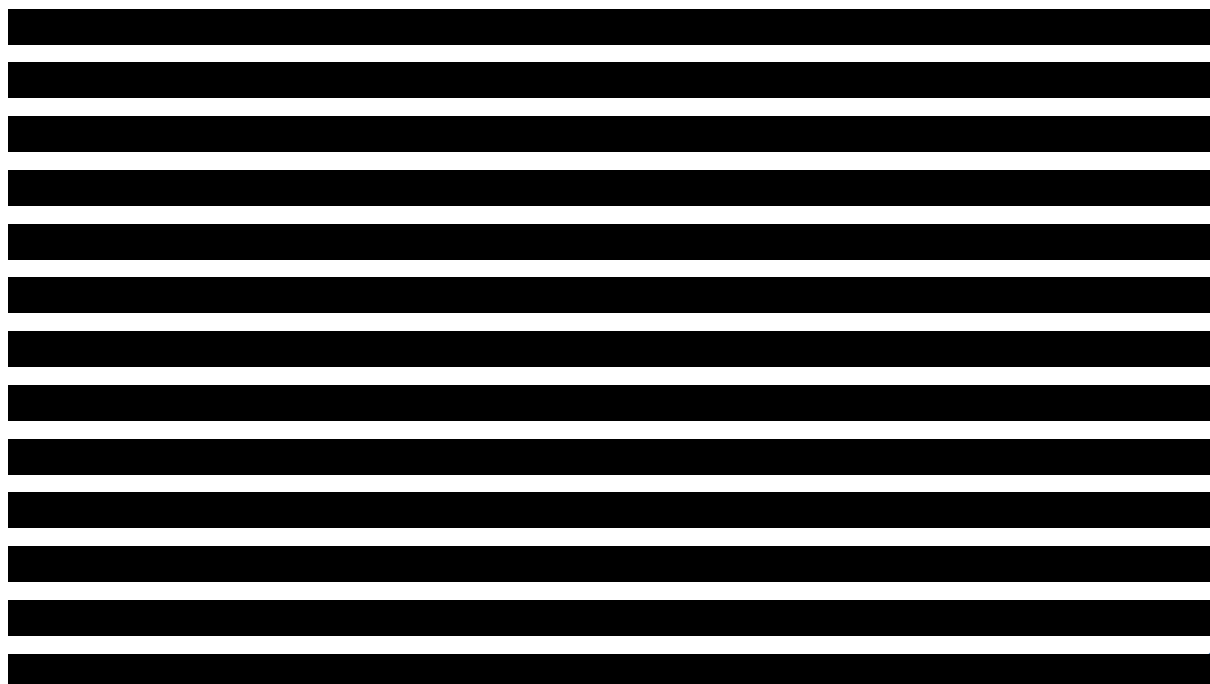
W badaniach z randomizacją tofacytynib w dawce 5 mg podawanej dwa razy dziennie w skojarzeniu z metotreksatem charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym do metotreksatu. Ogółem, zdarzenia niepożądane raportowano u około połowy chorych (40% do < 70%), z czego ciężkie AEs stwierdzano u mniej niż 5% badanych. W większości badań tylko kilka procent chorych przerywało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, jednak oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia w wyniku AEs wskazało na znamienne jego zwiększenie w grupie chorych otrzymujących tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem (w porównaniu do MTX). Porównanie z adalimumabem (w skojarzeniu z MTX) nie wykazało znamienych różnic dla tego parametru. Natomiast w przypadku monoterapii tofacytynibem w porównaniu do placebo, ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs okazało się znamienne mniejsze.

W przeprowadzonych analizach statystycznych nie wykazano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia AEs ogółem, ani ciężkich AEs. Zdarzenia niepożądane specjalnego znaczenia – jak półpasiec, gruźlica, nowotwory czy MACE – raportowano u pojedynczych pacjentów. W badaniach z randomizacją nie wykazano by tofacytynib w sposób znamieny zwiększał ryzyko ich wystąpienia.

Nie odnotowano, aby bezpieczeństwo tofacytynibu w skojarzeniu z metrotreksatem różniło się istotnie od adalimumabu w skojarzeniu z MTX. Z kolei w porównaniu z samym MTX tofacytynib w skojarzeniu z MTX zwiększał znamienne ryzyko wystąpienia biegunki, zaparc, bólu głowy i zwiększenia aktywności ALT. Nieżyt żołądka i jelit był jedynym AEs raportowanym z istotnie mniejszą częstotliwością podczas terapii tofacytynibem skojarzonym z MTX w porównaniu do MTX.

Częstość występowania zgonów była znikoma. W zależności od badania, odnotowano od 0 do 2 zgonów – z porównywalną częstotliwością w każdej z grup.

Pomimo dużej liczby odnalezionych badań, tylko 6 bezpośrednio oceniało dwa leki biologiczne (w tym dwa dla TOFA). Badania te umożliwiały bezpośrednie porównanie tofacytynibu (w monoterapii i skojarzeniu z MTX) jedynie z adalimumabem (w monoterapii i skojarzeniu z MTX). Ze względu na brak bezpośrednich porównań pomiędzy TOFA, a każdym z wybranych komparatorów oraz z uwagi na dużą ich liczbę (7 leków w skojarzeniu z csDMARDs, z czego niektóre również w monoterapii) zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego za pomocą metaanalizy sieciowej (model *mixed treatment comparison*, MTC). Metoda ta pozwala na uwzględnienie w ramach jednej sieci zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich porównań danych interwencji, co pozwala na łatwe obliczenie wzajemnej efektywności uwzględnianych terapii, które musiałyby być obliczane wieloetapowo tradycyjnymi metodami. W niniejszej analizie przeprowadzono analizę w obrębie dwóch sieci. W pierwszej uwzględniono badania oceniające populację po niepowodzeniu klasycznych (niebiologicznych) DMARDs – 65 badań, natomiast w drugiej – badania oceniające populację po niepowodzeniu leków biologicznych (najczęściej inhibitorów TNF, TNFi) – 4 badania.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W wyniku pierwszej oceny przez EMA, sfinalizowanej w 2013 roku, zidentyfikowano obszary niepewności dotyczące bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu dotyczące oceny ryzyka: zakażeń ciężkich i oportunistycznych, nowotworów złośliwych, chłoniaka, perforacji przewodu pokarmowego, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i zmiany profilu stężeń lipidów oraz ryzyka sercowo-naczyniowego (EPAR 2017). W systematycznym wyszukiwaniu ukierunkowanym na poszerzoną ocenę bezpieczeństwa zidentyfikowano pierwotne i wtórne prace naukowe opublikowane w latach 2014-2017, ukierunkowane na dokonanie precyzyjnej oceny bezpieczeństwa tofacytynibu, ze szczególnym uwzględnieniem obszarów wskazanych przez EMA. Większość zidentyfikowanych badań pierwotnych – retrospektywnych analiz o charakterze badań kohortowych – przeprowadzono w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w programie badań klinicznych dla tofacytynibu w RZS. Analizowane próby obejmowały od ok. 4 do 6 tys. pacjentów poddawanych ocenianej terapii przez okres sięgający 8,5 roku, dając łączną ekspozycję do 19 tys. pacjento-lat terapii tofacytynibem. Zidentyfikowane analizy dotyczyły stosowania tofacytynibu zarówno w dawce zalecanej (5 mg dwa razy dziennie), jak i wyższej niż zalecana (głównie 10 mg dwa razy dziennie). Kumulacja dużej ilości danych pozwoliła na dokonanie precyzyjnej oceny ryzyka (wyrażonego jako współczynnik zapadalności – *incidence rate*, uwzględniający stopień ekspozycji na lek) rzadkich, ciężkich zdarzeń niepożądanych – jak ciężkie zakażenia, nowotwory, czy perforacje przewodu pokarmowego, a także innych AEs wskazanych przez EMA jako zdarzenia szczególnej uwagi. Z uwagi na fakt, że w połączonej populacji programu badań klinicznych ekspozycja na tofacytynib znacząco przewyższała ekspozycję na interwencje referencyjne (placebo – do ok. 110 pacjentów, adalimumab – ok. 250, metotreksat – ok. 180), miarodajna ocena porównawcza wymagała natomiast uwzględnienia dodatkowych danych, umożliwiających ocenę ryzyka tych samych zdarzeń niepożądanych u chorych poddawanych terapii lekami biologicznymi (bDMARDs). Warunek ten spełniają włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa badania analizujące dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (dwa największe obejmowały ok. 2500-4700 chorych leczonych tofacytynibem i ok. 55-131 tys. pacjentów leczonych inhibitorami TNF, rytuksymabem lub tocilizumabem) oraz opublikowane przeglądy systematyczne, w których dokonano konwencjonalnej i/lub sieciowej metaanalizy opublikowanych badań pierwotnych, oceniających tofacytynib lub poszczególne bDMARDs (głównie badania RCT i fazy wydłużone). Ogółem, wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa potwierdzają wnioski z analizy własnej – profil niepożądanych działań tofacytynibu u chorych na RZS leczonych w drugiej i kolejnych liniach terapii nie odbiega od bezpieczeństwa leków biologicznych obecnie refundowanych w tych wskazaniach. Stwierdzone w analizie własnej zwiększenie ryzyka zakażeń u chorych leczonych tofacytynibem dotyczyło wyłącznie leczenia w skojarzeniu z csDMARDs w porównaniu do tocilizumabu i adalimumabu w monoterapii, natomiast porównanie monoterapii tofacytynibem względem wymienionych komparatorów w monoterapii nie wykazało wyższego ryzyka u leczonych tofacytynibem – co wskazuje, że czynnikiem zwiększającym ryzyko zaka-

żeń był metotreksat. Związane z leczeniem tofacetynybem umiarkowane zwiększenie stężenia cholesterolu (jednocześnie frakcji LDL i HDL) w stosunku do leczenia podstawowego może być związane z mechanizmem działania leku lub kontrolą procesu zapalnego i występuje również w związku ze stosowaniem tocilizumabu; działania takiego nie obserwowano u leczonych TNFi, natomiast ocena rytuksymabu nie była możliwa z uwagi na brak poszukiwanych danych (*Salgado 2014, Souto 2015*). Jednocześnie badanie ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego tofacetynybu, przeprowadzone na dużej populacji chorych, w okresie obserwacji do 60 miesięcy, nie wykazało wzrostu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, pomimo obserwowanych zmian w lipidogramie. Zapadalność na poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, zawały serca, zdarzenia mózgowo-naczyniowe i zastoinową niewydolność serca u leczonych tofacetynybem była niska i stabilna w czasie – tj. nie rosła ze wzrastającą ekspozycją na tofacetynyb, co następnie potwierdzono w dłuższej obserwacji, sięgającej 8,5 roku leczenia (*Charles-Schoeman 2016, Cohen 2017*). W ocenie stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego Xeljanz EMA oceniła obserwowane zmiany stężeń lipidów jako prawdopodobnie nieaterogenne (*EPAR 2017*). Wszechstronne, wyczerpujące analizy przeprowadzono także w odniesieniu do ryzyka reaktywacji zakażeń gruźliczych – stanowiących najczęściej notowane wśród leczonych tofacetynybem zakażenie oportunistyczne – oraz rozwoju płuca. W przypadku obu wspomnianych zagrożeń stwierdzono silne, istotne regionalne zróżnicowanie ryzyka. Większość przypadków gruźlicy odnotowano w regionach endemicznych dla tej choroby, o wysokiej zachorowalności wg WHO (np. Korea, Chiny), natomiast w regionach o zapadalności umiarkowanej, do których należy Polska, ryzyko gruźlicy u leczonych RZS było znacznie niższe; odpowiednio 0,75 vs 0,08 / 100 P-Y (*Winthrop 2016, Cohen 2017*). Podobnie zapadalność na płuca, oszacowana na ok. 4 / 100 P-Y w całej populacji programu klinicznego, była istotnie, ponaddwukrotnie wyższa wśród chorych leczonych w Azji, niż u chorych poddawanych terapii w Europie Zachodniej lub Wschodniej; odpowiednio 7,7 vs 2,7 i 3,0 / 100 P-Y. Obserwacje przeprowadzone w populacji chorych leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (USA) sugerują, że ryzyko płuca w związku z leczeniem tofacetynybem może być wyższe niż dla bDMARDs, ale można je znacząco obniżyć poprzez wcześniejsze zaszczepienie (*Curtis 2016b*). Zgromadzone dane nie wskazują natomiast na wzrost ryzyka wystąpienia u pacjenta leczonego tofacetynybem zgonu, ciężkiego zdarzenia niepożądanego (w tym ciężkich zakażeń) nowotworu złośliwego lub perforacji przewodu pokarmowego; jednocześnie ryzyko SAEs u leczonych wnioskowanym lekiem może być nawet niższe niż u leczonych refundowanym obecnie certolizumabem (*Tarp 2017*), a refundowany obecnie tocilizumab może być związany z istotnym zwiększeniem ryzyka perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu do TNFi (*Xie 2016*). Przedstawione wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa są w pełni spójne z wnioskami z oceny rejestracyjnej EMA, w której stwierdzono, że częstości zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tofacetynybem są, z wyjątkiem wyższego ryzyka płuca, spójne z częstościami obserwowanymi dla

bDMARDs na podstawie rejestrów prowadzonych w krajach Unii Europejskiej i USA, jak również w opublikowanych badaniach z randomizacją (EMA 2017). Co istotne, wystąpienie pólpaśca u zdecydowanej większości (~90%) pacjentów nie powodowało trwałego przerwania leczenia tofacetynybem; zakażenia ciężkie stanowiły 7% przypadków pólpaśca i prawie wszystkie występowały poza Europą (Winthrop 2014).

Na podstawie wykonanej analizy można stwierdzić, że tofacetynyb, podawany w skojarzeniu z csDMARDs lub monoterapii, charakteryzuje się podobną i nie mniejszą skutecznością do leków biologicznych aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego leczenia RZS. Przy tym wykazano porównywalne bezpieczeństwo stosowania tofacetynybu i leków biologicznych. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa potwierdzają wnioski z analizy własnej – profil AEs dla tofacetynybu u chorych na RZS nie odbiega od bezpieczeństwa leków biologicznych obecnie refundowanych w tym wskazaniu. Kluczową zaletą tofacetynybu wobec pozostałych leków biologicznych dostępnych dla pacjentów nieodpłatnie jest forma jego podania – produkt Xeljanz jako jedyny podawany jest doustnie; pozostałe leki podawane są w iniekcji podskórnej lub infuzji dożylniej. Ponadto lek ma inny mechanizm działania, co otwiera nowe możliwości terapeutyczne dla chorych na RZS.

1.16. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie trzy próby kliniczne z randomizacją porównujące bezpośrednio tofacetynyb z lekiem biologicznym (umożliwiające porównanie TOFA + MTX vs ADA + MTX [ORAL Standard], TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX [ORAL Strategy] oraz TOFA mono vs ADA mono [Fleischmann 2012]) – przez co, biorąc pod uwagę znaczną liczbę zdefiniowanych komparatorów obecnych w polskich warunkach w programie lekowym, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego; dodatkowo w próbie Fleischmann 2012 badacze nie założyli przeprowadzenia analizy porównawczej tofacetynybu z adalimumabem w monoterapii, przez co wyniki dla tego porównania przedstawiono w raporcie jedynie w sposób opisowy; z kolei w próbie ORAL Standard dla porównania tofacetynybu i adalimumabu autorzy odstąpili od formalnej oceny statystycznej i nie określili progu *non-inferiority*, co wytłumaczono niewystarczającymi danymi na temat skuteczności tofacetynybu w momencie przeprowadzania badania.
- Badania włączone do bezpośredniego porównania TOFA MONO vs PBO i TOFA + MTX vs PBO + MTX charakteryzowały się różnym okresem obserwacji i w większości z nich u pacjentów z grupy placebo nieodpowiadających na leczenie w ustalonym punkcie czasowym na leczenie zakładano zmianę interwencji na tofacetynyb – dlatego też z badań tych do przeprowadzanych analiz wybierano okres obserwacji określony w definicji głównych punktów końcowych,

a dla pozostałych końcowych przyjęto okres obserwacji przed zmianą terapii w grupie kontrolnej na leczenie w ramach tzw. *rescue therapy* lub po takiej zmianie, jeśli w publikacji zaznaczono, że została wykorzystana właściwa imputacja danych.

- Zgodnie z rejestracją tofacytynib stosowany jest w skojarzeniu z metotreksatem, lub gdy występują przeciwwskazania – w monoterapii. W jednym badaniu dla tofacytynibu *ORAL Sync* pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię klasycznymi DMARDs, niemniej skojarzenie z MTX dotyczyło 79,4% pacjentów stosujących TOFA.
- Część danych wykorzystywanych do przeprowadzenia obliczeń w niniejszym raporcie została odczytana za pomocą programów komputerowych z wykresów zamieszczonych w publikacjach, co obarczone jest mniejszą dokładnością uzyskanych wyników niż przy wykorzystywaniu danych liczbowych zamieszczonych przez autorów w treści lub tabelach publikacji do poszczególnych badań.
- Ponieważ w badaniu *ORAL Scan* zaznaczono, że imputacja NRI danych dotyczyła oceny ACR i odsetka chorych uzyskujących DAS28(OB) < 2,6, a dla większości pozostałych punktów końcowych przedstawiono wyniki w 6. miesiącu obserwacji (czyli po włączeniu tofacytynibu w 3. miesiącu obserwacji u chorych z grupy kontrolnej nieodpowiadających na leczenie), wyników tych nie uwzględniono w przeprowadzonych metaanalizach, a jedynie podano informacyjnie.
- Porównanie pośrednie wykonane w raporcie z założenia wiąże się z mniejszą wiarygodnością wyników i ograniczeniami. Wykorzystany w obliczeniach model matematyczny (metaanaliza sieciowa – z ang. *mixed treatment*) jest wrażliwy na czynniki wpływające na skuteczność poszczególnych komparatorów (zarówno demograficzne: np. wiek chorych, jak również kliniczne: wyjściowa aktywność choroby, czas trwania). Z tego względu szczególnie istotny jest odpowiedni dobór badań, zwłaszcza ze względu na charakterystyki pacjentów. W ramach raportu analizowano zgodność kryteriów włączenia i charakterystyk wyjściowych populacji w poszczególnych badaniach z zapisami programu lekowego.
- Poszczególne włączone do niniejszego raportu próby kliniczne obejmowały bardzo zróżnicowany okres obserwacji, co obciąża wnioskowanie prowadzone w oparciu o wyniki metaanaliz, ponadto w niektórych próbach dozwolono zastosowanie leczenia biologicznego lub tofacytynibu w grupach kontrolnych w ramach tzw. terapii ratunkowej. W niniejszej analizie pośredniej przyjęto, że w pierwszej kolejności uwzględniano dane z okresu opisywanego w danej publikacji jako analiza główna, pod warunkiem że autorzy uwzględnili w obliczeniach zmianę terapii w grupie kontrolnej (takie podejście zastosowano w większości publikacji, najczęściej traktując tych pacjentów jako nieodpowiadających na leczenie); w pozostałych przypadkach starano się ekstrahować dane z okresu przed dopuszczalną zmianą terapii w grupie

kontrolnej.

Ponieważ badania dla tofacytynibu charakteryzował okres obserwacji obejmujący porównanie z placebo wynoszący około 12-24 tygodni, w przypadku oceny bezpieczeństwa z pozostałych badań starano się w miarę możliwości wybierać dane z podobnego lub możliwie zbliżonego raportowanego okresu (jeśli raportowano kilka), natomiast w przypadku gdy dopuszczano zmianę terapii w grupie kontrolnej – z okresu przed zmianą. W pozostałych przypadkach przyjmowano taki okres oceny bezpieczeństwa, jaki raportowano w publikacji.

- Głównym celem badania *AUGUST II* była ocena skuteczności klinicznej ataciceptu, zaś adalimumab wykorzystano jako niezaślepioną kontrolę, która odzwierciedlać miała najlepsze dostępne leczenie. Z tego powodu wyniki pochodzące z tego badania cechowały się mniejszą wiarygodnością. Podobna sytuacja dotyczy badania *ESCAPE*, w którym zasadniczym celem była ocena skuteczności leku AZD5672, natomiast etanercept stosowano w grupie kontrolnej bez zaślepienia.
- Protokoły dużej części prób klinicznych przewidywały możliwość wprowadzenia terapii ratunkowej (z ang. *rescue treatment* lub *early escape*) u chorych nie wykazujących wystarczającej odpowiedzi na leczenie, co było przyczyną dużego odsetka chorych kończących przedwcześnie leczenie (chorzy przed otrzymaniem terapii ratunkowej byli uznawani za niewykazujących odpowiedzi i kończyli badanie). We wszystkich przypadkach wyższe odsetki chorych dotyczyły grup kontrolnych. Jednak nie we wszystkich badaniach podano informacje o odsetku chorych otrzymujących terapię ratunkową, niemniej najczęściej stosowano odpowiednie metody imputacji danych.
- Opisy metodyki poszczególnych badań rzadko przedstawiają szczegóły dotyczące procesu randomizacji, a w niektórych przypadkach w ogóle nie zastosowano zaślepienia.
- Wyniki dotyczące zmiennych ciągłych autorzy wielu badań przedstawili w sposób niekompletny, brak było informacji o odchyleniach standardowych, a przez to niemożliwe było obliczenie różnic efektu pomiędzy grupami, ani wykonanie odpowiednich metaanaliz. Ponadto wiele wyników przedstawiono graficznie na wykresach, co wymuszało konieczność odczytywania danych przez autorów niniejszego raportu (wprowadzenie potencjalnego dodatkowego źródła błędu).
- Metodyka poszczególnych badań różniła się pod względem sposobu imputacji danych dla różnych punktów końcowych, powodując trudność lub wprost uniemożliwiając ustalenie liczebności grupy, dla której dokonano danego obliczenia.
- Większość (7/10) pierwotnych badań uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów leczonych w warunkach badań klinicznych (I-

III fazy lub LTE); podobnie badania wtórne oceniające bezpieczeństwo opierały się na metaanalizie badań klinicznych (6/6); precyzyjna ocena zdarzeń niepożądanych specjalnej uwagi w rzeczywistej praktyce klinicznej jest aktualnie ograniczona do oceny ryzyka płuca i perforacji przewodu pokarmowego.

- W połączonej populacji programu badań klinicznych ekspozycja na tofacytynib (ok. 4 do 6 tys. pacjentów, do 19 tys. pacjento-lat terapii) znacząco przewyższała ekspozycję na interwencje referencyjne (placebo – do ok. 110 pacjentów, adalimumab – ok. 250, metotreksat – ok. 180) – z tego względu w badaniach pierwotnych bazujących na łącznej populacji badań klinicznych, które zostały uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa, oszacowania zapadalności na oceniane AEs (*incidence rates*) są wysoce precyzyjne dla tofacytynibu ale znacznie mniej precyzyjne dla komparatorów (szerokie przedziały ufności); w konsekwencji wnioski porównawcze bazujące na wspomnianych badaniach powinny być interpretowane z dużą ostrożnością.
- W okresie opracowywania analizy klinicznej dostępne były 3 badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (jedno badanie jednoramienne oceniające skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo (ogółem) oraz dwie porównawcze oceny ryzyka wybranych AEs); w rejestrach badań klinicznych zidentyfikowano 8 badań oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo tofacytynibu u chorych na RZS w rzeczywistej praktyce klinicznej (badania postmarketingowe, IV fazy), których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane – większość z tych badań jest aktualnie na etapie rekrutacji pacjentów; w związku z tym ocena stosunku korzyści do ryzyka tofacytynibu może w przyszłości podlegać modyfikacji, odpowiednio do wyników trwających badań.

1.17. Wnioski końcowe

Xeljanz (tofacytynib), jest silnym, selektywnym syntetycznym inhibitorem kinaz z rodziny JAK i poprzez swoje działanie moduluje odpowiedź immunologiczną i zapalną. Istotną zaletą tofacytynibu jest doustna droga jego stosowania, co stanowi znaczącą korzyść dla pacjentów w terapii przewlekłej, pozwalając uniknąć wstrzyknięć oraz konieczności przechowywania leku w lodówce. Odmienny mechanizm działania otwiera nowe możliwości terapeutyczne dla chorych z agresywnym przebiegiem reumatoidalnego zapalenia stawów, po nieskuteczności klasycznych DMARDs oraz w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na obecnie refundowane leki biologiczne lub jej utraty. W licznych i wiarygodnych badaniach z randomizacją i zaślepieniem wykazano wyższą skuteczność kliniczną tofacytynibu w porównaniu do placebo i klasycznych DMARDs, zarówno w skojarzeniu z metotreksatem, jak i w monoterapii, u pacjentów, u których wystąpiła nieskuteczność leczenia klasycznymi oraz biologicznymi DMARDs. W przypadku porównania z lekami biologicznymi, bezpośrednia ocena możliwa była tylko w odniesieniu do adalimumabu, gdzie stwierdzono podobną skuteczność tofacytynibu. Porównanie z pozostałymi lekami biologicznymi wymagało stworzenia szerokiej sieci metaanalizy sieciowej, w której wykazano podobną i nie mniejszą skuteczność tofacytynibu versus leki biologiczne aktualnie refundowane w ramach programu lekowego, oraz porównywalne bezpieczeństwo. Potwierdzają to wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa obejmującej wyczerpujące dane w wieloletnim okresie obserwacji obejmujące dziesiątki tysięcy pacjento-lat terapii – profil AEs dla tofacytynibu u chorych na RZS nie odbiega od bezpieczeństwa leków biologicznych obecnie refundowanych w tym wskazaniu.

2. Piśmiennictwo

- Abe 2006** Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, Hashimoto H, Kondo H, Ichikawa Y, Nagaya I. A multi-center, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(1):37-44
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 13 lipca 2017 r.
- Bae 2013** Bae S-C, Gun SC, Mok CC, Khandker R, Nab HW, Koenig AS, Vlahos B, Pedersen R, Singh A. Improved health outcomes with Etanercept versus usual DMARD therapy in an Asian population with established rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14
- Bergrath 2017** Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, Lukic T, Makin C, Wallenstein G. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol* 2017; 2017:8417249
- Boini 2001** Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001;60(9):817-827.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37(1):53-72
- Bruce 2003** Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:20.
- Bruce 2005** Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin. Exp. Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S14-18.
- Burmester 2013** Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, Gruben D, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Koncz T, Soma K, Bradley J, Mebus C. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2013; 381(9865):451-460
- Charles-Schoeman 2016** Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K, Geier J, Kwok K, Riese R. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):261-271.
- Chen 2009** Chen DY, Chou SJ, Hsieh TY, Chen YH, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. 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. *J Formos Med Assoc* 2009; 108(4):310-319
- Chen 2017** Chen Y-M, Huang W-N, Wu Y-D, Lin C-T, Chen Y-H, Chen D-Y, Hsieh T-Y. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis*. June 2017. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211322.
- Choy 2012** Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, Davies O, Stahl HD, Alten R. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(7):1226-1234

- ChPL Xeljanz 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz - 24/05/2017 Xeljanz - EMEA/H/C/004214 -IB/0001 z dnia 17.07.2017 r.
- Cohen 2006** Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(9):2793-2806
- Cohen 2010** Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP, Cravets M, Shaw T, Hagerty D. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):1158-1161
- Cohen 2014** Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, Soma K, Nduaka CI, Kwok K, Valdez H, Benda B, Riese R. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(11):2924-2937.
- Cohen 2017** Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, Winthrop KL, Charles-Schoeman C, Thirunavukkarasu K, DeMasi R, Geier J, Kwok K, Wang L, Riese R, Wollenhaupt J. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1253-1262.
- Combe 2006** Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Wajdula J, Fatenejad S. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: A double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(10):1357-1362
- Combe 2009** Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Khandker R, Singh A, Wajdula J, Fatenejad S. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: A double-blind randomised 2-year study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1146-1152
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Coombs 2010** Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, Burgos-Vargas R, Wilkinson B, Zerbini CA, Zwillich SH. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2):413-416
- Curtis 2016a** Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, Soma K, Wang L, Riese R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):831-841.
- Curtis 2016b** Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1843-7.
- Curtis 2017** Curtis JR, Lee EB, Martin G, Mariette X, Terry KK, Chen Y, Geier J, Andrews J, Kaur M, Fan H, Nduaka CI. Analysis of non-melanoma skin cancer across the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical programme. *Clin Exp Rheumatol*. February 2017.
- De Filippis 2006** De Filippis L, Caliri A, Anghelone S, Scibilia G, Lo Gullo R, Bagnato G. Improving outcomes in tumour necrosis factor a treatment: comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor a blocking agents etanercept and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Panminerva Med* 2006; 48(2):129-135

- Dias 2014** Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU technical support document 2: generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials . Kwiecień 2014
Dostępne online pod adresem:
<http://www.nicesdsu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%2015April2014.pdf>
- Dougados 2013** Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Amital H, Navarro-Sarabia F, Hou A, Bernasconi C, Huizinga TW. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013; 72(1):43-50.
- EMA 2017a** European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC recommendations on signals adopted at the 3-6 July 2017 PRAC meeting. EMA/PRAC/406987/2017, 20 July 2017. Dostępny online:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/07/WC500232408.pdf. Dostęp w dniu: 11.09.2017 r.
- EMA 2017b** European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). List of signals discussed at PRAC since September 2012. EMA/PRAC/530804/2013, 20 lipiec 2017. Dostępny online:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/10/WC500150868.xls. Dostęp w dniu: 11.09.2017 r.
- EMA 2017c** European Medicines Agency (EMA). Inspections & Human Medicines Pharmacovigilance. List of medicinal products under additional monitoring. EMA/245297/2013 Rev.47, 26 July 2017. Dostępny online:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicines_under_additional_monitoring/2013/04/WC500142453.pdf. Dostęp w dniu: 11.09.2017 r.
- Emery 2006** Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, Van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5):1390-1400
- Emery 2008** Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologics: Results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(11):1516-1523
- EPAR 2017** European Medicines Agency (EMA). Assessment report – Xeljanz. EMA/CHMP/853224/2016, 26 January 2017. Dokument dostępny online:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004214/human_med_001662.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Ostatni dostęp: 14.07.2017 r.
- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology*. 2015;15:63.
- FDA 2015** U. S. Food and Drug Administration (FDA). Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). NDA 203,214 XELJANZ® (TOFACITINIB). Initial REMS Approval: 11/06/2012. Most Recent Modification: 6/2015. Dostępny online:
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm330290.pdf>

Dostęp w dniu: 26.06.2017 r.

- FDA 2016** U. S. Food and Drug Administration (FDA). NDA 203214/S-013. Supplement Approval, Release From REMS Requirement. 02/08/2016. Dostępny online:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2016/203214orig1s013ltr.pdf
- Dostęp w dniu: 26.06.2017 r.
- Fleischmann 2009** Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, Goel N, Brezinschek HP, Innes A, Strand V. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6):805-811.
- Fleischmann 2012** Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, Connell CA, Gruben D, Krishnaswami S, Wallenstein G, Wilkinson BE, Zwillich SH. 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 and rheumatism* 2012; 64(3):617-629
- Fleischmann 2012a** Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, Gruben D, Wallenstein GV, Zwillich SH, Kanik KS. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6):495-507
- Fleischmann 2017** Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, DeMasi R, Soma K, Zhang R, Takiya L, Tatulych S, Mojcik C, Krishnaswami S, Menon S, Smolen JS, ORAL Strategy investigators. 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*. June 2017. doi:10.1016/S0140-6736(17)31618-5.
- Fransen 2005** Fransen J, Creemers MCW, Van Riel PLCM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(10):1252-1255.
- Furst 2003** Furst D E, Schiff M H, Fleischmann R M, Strand V, Birbara C A, Compagnone D, Fischkoff S A, Chartash E K. Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor- α 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* 2003; 30(12):2563-2571
- Gabay 2013** Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Klearman M, Musselman D, Agarwal S, Green J, Kavanaugh A. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381(9877):1541-1.
- Genovese 2008** Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10):2968-2980
- Genovese 2012** Genovese MC, Han C, Keystone EC, Hsia EC, Buchanan J, Gathany T, Murphy FT, Wu Z, Parasuraman S, Rahman MU. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. *J Rheumatol* 2012; 39(6):1185-1191
- Gerlag 2010** Gerlag DM, Hollis S, Layton M, Vencovsky J, Braddock M, Tak PP. Preclinical and clinical investigation of a CCR5 antagonist, AZD5672, in patients with rheumatoid arthritis

receiving methotrexate. *Arthritis and rheumatism* 2010; 62(11):3154-3160

- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Hazlewood 2016** Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. 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, Issue 8. Art. No.: CD010227. DOI: 10.1002/14651858.CD010227.pub2.
- Hazlewood 2016a** Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: Abridged cochrane Systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Online)* 2016; 353
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hobbs 2015** Hobbs K, Deodhar A, Wang B, Bitman B, Nussbaum J, Chung J, Collier DH. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy. *Springerplus* 2015; 4:113.
- Inoue 2007** Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66(3):407-409.
- Iwamoto 2017** Iwamoto N, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Horai Y, Koga T, Kawashiri SY, Aramaki T, Ichinose K, Hirai Y, Tamai M, Nakamura H, Terada K, Origuchi T, Eguchi K, Ueki Y, Kawakami A. Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017; 12(5):e0177057
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jobanputra 2012** Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, Carruthers D, Rankin E, Jordan AC, Faizal A, Goddard C, Pugh M, Bowman SJ, Brailsford S, Nightingale P. 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)
- Jura-Półtorak 2011** Jura-Półtorak A, Olczyk K. Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. *Dagnostyka laboratoryjna Journal of Laboratory Diagnostics* 2011. Volume 47. Number 4. 431-438.
- Kameda 2010** Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: A randomized trial. *Mod Rheumatol* 2010; 20(6):531-538.
- Kameda 2011** Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol* 2011; 38(8):1585-1592.

- Kaneco 2016** Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Takeuchi T. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 2016; 75(11):1917-1923.
- Kay 2008** Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(4):964-975
- Kennedy 2014** Kennedy WP, Simon JA, Offutt C, Horn P, Herman A, Townsend MJ, Tang MT, Grogan JL, Hsieh F, Davis JC. Efficacy and safety of pateclizumab (anti-lymphotoxin-?) compared to adalimumab in rheumatoid arthritis: a head-to-head phase 2 randomized controlled study (The ALTARA Study). *Arthritis research & therapy* 2014; 16(5):467
- Keystone 2004** Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. 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 Rheum* 2004;50(5):1400-1411.
- Keystone 2004** Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50(5):1400-1411
- Keystone 2008** Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, Landewe R, Vollenhoven RV, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(11):3319-3329
- Keystone 2008** Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, Landewe R, Vollenhoven RV, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(11):3319-3329
- Keystone 2008a** Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, Tak PP, Broder MS, Yu E, Cravets M, Magrini F, Jost F. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59(6):785-793
- Keystone 2009** Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6):789-796
- Keystone 2009a** Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, Dougados M, Burmester GR, Greenwald M, Kvien TK, Illiams S, Hagerty D, Cravets MW, Shaw T. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2):216-221
- Kim 2007** Kim H-Y, Lee S-K, Song YW, Yoo D-H, Koh E-M, Yoo B, Luo A. 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 ar-

thritis patients treated with methotrexate. *APLAR J Rheumatol* 2007; 10(1):9-16

- Kim 2012** Kim HY, Hsu PN, Barba M, Sulaiman W, Robertson D, Vlahos B, Khandker R, Nab H, Freundlich B, Koenig A. Randomized comparison of etanercept with usual therapy in an Asian population with active rheumatoid arthritis: the APPEAL trial. *Int J Rheum Dis* 2012; 15(2):188-196
- Kim 2013** Kim J, Ryu H, Yoo DH, Park SH, Song GG, Park W, Cho CS, Song YW. A clinical trial and extension study of infliximab in Korean patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *J Korean Med Sci* 2013; 28(12):1716-1722
- Klareskog 2004** Klareskog L, Heijde D, Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2004; 363(9410):675-681
- Köller 2009** Köller MD, Aletaha D, Funovits J, Pangan A, Baker D, Smolen JS. Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(12):1575-1580.
- Kremer 2009** Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, Krishnaswami S, Burgos-Vargas R, Wilkinson B, Zerbini CA, Zwillich SH. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis and rheumatism* 2009; 60(7):1895-1905
- Kremer 2011** Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, Ambis P, Fleischmann R. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis and rheumatism* 2011; 63(3):609-621
- Kremer 2012** Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, Gruben D, Kanik KS, Krishnaswami S, Pascual-Ramos V, Wallenstein G, Zwillich SH. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64(4):970-981
- Kremer 2013** Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, Isaacs JD, Gruben D, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Koncz T, Riese R, Bradley J. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159(4):253-261
- Lan 2004** Lan J-L, Chou S-J, Chen D-Y, Chen Y-H, Hsieh T-Y, Young Jr M. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: A 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Formos Med Assoc* 2004; 103(8):618-623
- Lee 2016** Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(11):1103-1111
- Li 2016** Li Z, Zhang F, Kay J, Fei K, Han C, Zhuang Y, Wu Z, Hsia EC. Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, placebo-controlled trial of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(11):1143-1156

- Lillegraven 2007** Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):827-840.
- Lim 2017** Lim CH, Chen H-H, Chen Y-H, Chen D-Y, Huang W-N, Tsai J-J, Hsieh T-Y, Hsieh C-W, Hung W-T, Lin C-T, Lai K-L, Tang K-T, Tseng C-W, Chen Y-M. The risk of tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients on biologics and targeted therapy: A 15-year real world experience in Taiwan. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178035. doi:10.1371/journal.pone.0178035.
- Lipsky 2000** Lipsky PE, Heijde DM, Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *The New England journal of medicine* 2000; 343(22):1594-1602
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-3124.
- Lunn 2000** Lunn, D.J., Thomas, A., Best, N., and Spiegelhalter, D. WinBUGS -- a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*, 200 (10):325--337.
- Machado 2014** Machado DA, Guzman RM, Xavier RM, Simon JA, Mele L, Pedersen R, Ferdousi T, Koenig AS, Kotak S, Vlahos B. Open-label observation of addition of etanercept versus a conventional disease-modifying antirheumatic drug in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the latin american region. *J Clin Rheumatol* 2014; 20(1):25-33
- Maini 1999** Maini R, Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* (London, England) 1999; 354(9194):1932-1939
- Maini 2004** Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, Clair EW, Keenan GF, Heijde D, Marsters PA, Lipsky PE. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50(4):1051-1065
- Maini 2006** Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröhl J, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(9):2817-2829
- Mäkinen 2006** Mäkinen H, Hannonen P, Sokka T. Definitions of remission for rheumatoid arthritis and review of selected clinical cohorts and randomised clinical trials for the rate of remission. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2006;24(6 Suppl 43):S-22-28.
- Maneiro 2017** Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017
- Miyasaka 2008** Miyasaka N. 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):252-262.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- Moreland 1999** Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ,

Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):478-486.

- MOS 2011** Scoring Instructions for MOS Core Survey Instrument. Rand Corporation. Dostępne on-line pod adresem: http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos.html [data ostatniego dostępu: 18.07.2017 r.]
- MZ 02/04/2012** 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.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Nishimoto 2004** Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1761-1769.
- Nishimoto 2007** Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(9):1162-1167.
- Nishimoto 2009** Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009; 19(1):12-19.
- O'Dell 2013** O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, Lew RA, Cannella AC, Kunkel G, Phibbs CS, Anis AH, Leatherman S, Keystone E. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013; 369(4):307-318
- Park 2017** Park S-K, Lee M-Y, Jang E-J, Kim H-L, Ha D-M, Lee E-K. A comparison of discontinuation rates of tofacitinib and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(4):689-699.
- Pincus 2005** Pincus T. The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative „patient only” indices to assess rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S109-113
- Prevo 1995** Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007;21:827-840.

- Raspe 1999** Raspe HH et al. Der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH): Ein Instrument zur Funktionsdiagnostik bei polyartikulären Gelenkerkrankungen. W: Wohnortnahe Betreuung Rheumakranker. Siegrist J (ed), Schattauer, Stuttgart 1999, 164–82.
- Salgado 2014** Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(5):871-882
- Schiff 2008** Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldade C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(8):1096-1103
- Schiff 2014** Schiff MH, Kempis J, Goldblum R, Tesser JR, Mueller RB. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase. *Annals of the rheumatic diseases* 2014; 73(12):2174-2177
- Sharif 2013** Sharif M, Janjua Sharif FN, Hesham A, et al. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. *Oral Health And Dental Management*. 2013;12(1):9-13.
- Shea 2007** Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the metodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(10).
- Shea 2007a** Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *PLoS ONE*. 2007;2(12):e1350.
- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62:1013-1020.
- Siegel 2005** Siegel JN, Zhen B-G. Use of the American College of Rheumatology N (ACR-N) index of improvement in rheumatoid arthritis: argument in favor. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1637-1641.
- Singh 2016** Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, Maxwell LJ, Shah NP, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD012183. DOI: 10.1002/14651858.CD012183.
- Singh 2016a** Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11:CD012437
- Singh 2017** Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network metaanalysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012591. DOI: 10.1002/14651858.CD012591.
- Smolen 2008** Smolen J, Landew RB, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, Heijde D. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A

randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 68(6):797-804

- Smolen 2008a** Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet (London, England)* 2008; 371(9617):987-997
- Smolen 2016** Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, van Vollenhoven R, Cioffi C, Ecoffet C, Gervitz L, Ionescu L, Peterson L, Fleischmann R. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016; 388(10061):2763-2774
- Snaith 2003** Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:29-29
- Sokka 2008** Sokka T. Radiographic scoring in rheumatoid arthritis: a short introduction to the methods. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66(2):166-168.
- Souto 2014** Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1872-1885.
- Souto 2015** Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2015; 67(1):117-127
- Strand 2012** Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(10):1860-1869
- Strand 2015** Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, Mebus CA, Zwillich SH, Gruben D, Wallenstein GV. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis care & research* 2015; 67(4):475-483
- Strand 2015a** Strand V, Kremer J, Wallenstein G, Kanik KS, Connell C, Gruben D, Zwillich SH, Fleischmann R. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. *Arthritis Res Ther* 2015; 17(1)
- Strand 2015b** Strand V, Ahadiet S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, Checchio T, Tensfeldt TG, Hoffman E, Riese R, Boy M, Gomez-Reino JJ. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:362
- Strand 2016** Strand V, van Vollenhoven RF, Lee EB, Fleischmann R, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T, Wilkinson B, Wallenstein G. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(6):1031-1041
- Strand 2017** Strand V, Kremer JM, Gruben D, Krishnaswami S, Zwillich SH, Wallenstein GV. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69(4):592-598
- Takeuchi 2013** Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, Yuasa H, Vlahos B. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and

- safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2013; 23(4):623-633.
- Tanaka 2011** Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis care & research* 2011; 63(8):1150-1158
- Tanaka 2012** Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: Results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6):817-824
- Tanaka 2015** Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich S. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: A 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol* 2015; 25(4):514-521
- Tarp 2017** Tarp S, Eric Furst D, Boers M, Luta G, Bliddal H, Tarp U, Heller Asmussen K, Brock B, Dossing A, Schjodt Jorgensen T, Thirstrup S, Christensen R. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(3):417-425
- Taylor 2017** Taylor PC, Keystone EC, Heijde D, Weinblatt ME, Carmen Morales L, Gonzaga JR, Yakushin S, Ishii T, Emoto K, Beattie S, Arora V, Gaich C, Rooney T, Schlichting D, Macias WL, Bono S, Tanaka Y. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* 2017; 376(7):652-662
- van der Heijde 2006** Van Der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, Tornero-Molina J, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(4):1063-1074
- van der Heijde 2007** Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Cantagrel A, Durez P, Herrero-Beaumont G, Molad Y, Codreanu C, Valentini G, Zahora R, Pedersen R, MacPeck D, Wajdula J, Fatenejad S. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56(12):3928-3939
- van der Heijde 2013** Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzov D, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis and Rheumatism* 2013; 65(3):559-570
- van der Putte 2004** Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, Riel PL, Settas L, Bijlsma JW, Todesco S, Dougados M, Nash P, Emery P, Walter N, Kaul M, Fischkoff S, Kupper H. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63(5):508-516.
- van Gestel 1999** van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, Wells G, Lange ML, Felson DT. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *American College of Rheumatology Euro-pean League of Associations for Rheumatology. J. Rheumatol.* 1999;26(3):705-711.
- van Gestel 2006** van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34-40.
- van Riel 2006** Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, Freundlich B, MacPeck D. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept

- alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65(11):1478-1483.
- van Riel 2008** Riel PL, Freundlich B, MacPeck D, Pedersen R, Foehl JR, Singh A. Patient-reported health outcomes in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADORE trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(8):1104-1110.
- van Vollenhoven 2011** van Vollenhoven RF, Kinnman N, Vincent E, Wax S, Bathon J. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase II, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63(7):1782-1792
- van Vollenhoven 2012** van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, Forejtova S, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T, Wallenstein GV, Krishnaswami S, Bradley JD, Wilkinson B. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6):508-519
- Vieira 2016** Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein GV. Tofacitinib Versus Biologic Treatments in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results From a Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2016; 38(12):2628-2641.e5
- Weinblatt 1999** Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340(4):253-259
- Weinblatt 2003** Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. 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
- Weinblatt 2012** Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, Emery P, Pope J, Massarotti EM, van Vollenhoven RF, Wollenhaupt J, Bingham CO 3rd, Duncan B, Goel N, Davies OR, Dougados M. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(12):2204-2214
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Wells 2017** Wells AF, Curtis JR, Betts KA, Douglas K, Du EX, Ganguli A. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Tumor Necrosis Factor-Alpha Experienced Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther.* July 2017. doi:10.1016/j.clinthera.2017.06.013.
- Westhovens 2006** Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, Rahman MU. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1075-1086.
- Winthrop 2014** Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, Kawabata T, Riese R. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014; 66(10):2675-2684

- Winthrop 2016** Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, Kwok K, Lukic T, Mortensen E, Ponce de Leon D, Riese R, Valdez H. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6):1133-1138
- Xeljanz label** Charakterystyka produktu leczniczego Xeljanz w USA (label). Dostępna online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/203214s011lbl.pdf
Ostatni dostęp: 19.06.2017 r.
- Xie 2016** Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis Rheum* 2016; 68(11):2612-2617
- Yamamoto 2014** Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Modern rheumatology* 2014; 24(5):715-724
- Yamamoto 2014a** Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Modern rheumatology* 2014; 24(4):552-560.
- Yamanaka 2016** Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, Sugiyama N, Yuasa H, Toyozumi S, Morishima Y, Hirose T, Zwillich S. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: An open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1)
- Yamanaka 2016** Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, Sugiyama N, Yuasa H, Toyozumi S, Morishima Y, Hirose T, Zwillich S. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: An open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1)
- Yamanaka 2016a** Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK, Bae SC, Kasama T, Kobayashi H, Nishioka Y, Ueki Y, Seto Y, Nishinarita M, Tamura N, Kimura N, Saito K, Tomita T, Nawata Y, Suzuki S, Ishigatsubo Y, Munakata Y, Makino Y, Inoue E, Tanaka Y, Takeuchi T. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity—results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. *Mod Rheumatol* 2016; 26(5):651-661
- Yazici 2012** Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The ROSE study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(2):198-205
- Zhang 2006** Zhang F-C, Hou Y, Huang F, Wu D-H, Bao C-D, Ni L-Q, Yao C. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A preliminary study from China. *APLAR J Rheumatol* 2006; 9(2):127-130

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.1.1. Narzędzie Cochrane Collaboration „risk of bias”

Narzędzie „risk of bias” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2011).

Tabela 180. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

3.1.2. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 181. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

^ aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

3.1.3. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 182. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

3.1.4. Skala AMSTAR

Skala AMSTAR jest narzędziem służącym do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych badań RCT. Ocena dokonywana jest za pomocą odpowiedzi na 11 pytań, które można wybierać

spośród : tak, nie, nie można ocenić, nie ma zastosowania. Odpowiedź twierdząca (tak) uprawnia do przyznania 1 punktu, w pozostałych przypadkach punktu nie przyznaje się – łączny, całkowity wynik może wynieść 11 punktów (*Faggion 2015, Sharif 2013, Shea 2007, Shea 2009*). Walidacja narzędzia została przeprowadzona przez kanadyjską agencję HTA CADTH (*Shea 2007a*).

Wynik całkowity w skali AMSTAR pozwala na przypisanie ocenianego przeglądu systematycznego do jednej z kategorii:

- 11-9 punktów – przegląd systematyczny wysokiej jakości,
- 8-4 punktów – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości,
- ≤ 3 punktów – przegląd systematyczny niskiej jakości (*Sharif 2013*).

Tabela 183. Ocena przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR.

1	<p>Czy przegląd systematyczny przeprowadzono według określonego protokołu?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ określono a priori pytanie badawcze i kryteria selekcji publikacji 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
2	<p>Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych przebiegały w prawidłowy sposób?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ selekcja publikacji i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwie niezależnie pracujące osoby; niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu, z udziałem trzeciej osoby 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
3	<p>Czy proces wyszukiwania obejmował wszystkie właściwe źródła danych?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ przeszukano co najmniej 2 bazy danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE) ○ przedstawiono zakres czasowy wyszukiwania, zastosowane słowa kluczowe/hasła MESH, oraz całą strategię wyszukiwania (jeżeli możliwe) ○ przegląd systematyczny powinien być uzupełniony o: wyszukiwanie referencji odnalezionych publikacji, dodatkowe dane pozyskane od ekspertów klinicznych, dane odnalezione w innych opracowaniach wtórnych (<i>reviews</i>) lub pozycjach książkowych (<i>textbooks</i>), oraz przegląd „szarej literatury” i doniesień konferencyjnych 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
4	<p>Czy w kryteriach włączenia uwzględniono status publikacji (np. „szara literatura”)?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ przegląd <i>powinien</i> uwzględniać wszystkie prace spełniające kryteria włączenia, niezależnie od statusu ich publikacji (dane opublikowane, szara literatura) ○ autorzy przeglądu <i>powinni</i> zaznaczyć, że włączali lub wykluczali prace na podstawie statusu ich publikacji lub na podstawie języka publikacji 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
5	<p>Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ przedstawiono informacje na temat liczby badań włączonych i wykluczonych (np. lista, tabela, wykres), z podaniem przyczyn wykluczeń 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
6	<p>Czy przedstawiono charakterystykę włączonych badań?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ przedstawiono wyjściową charakterystykę chorych, opis interwencji i ocenę punktów końcowych we włączonych badaniach klinicznych ○ przedstawiono zakresy danych dla wyjściowych charakterystyk chorych łącznie dla wszystkich włączonych badań 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA

7

Czy przeprowadzono ocenę jakości włączonych badań?

- o jakość włączonych badań klinicznych oceniono za pomocą określonych wcześniej narzędzi, z uwzględnieniem punktów metodologicznych istotnych dla poszczególnych rodzajów badań (np. ocena utajenia alokacji w badaniach RCT)

8

Czy ocena jakości wyników badań została uwzględniona we wnioskach przeglądu?

- o dokonano krytycznej oceny wpływu jakości metodologicznej i naukowej włączonych badań na uzyskane wyniki i formułowane wnioski
- o przedstawiono klarowną ocenę jakości włączonych badań w kontekście formułowanych zaleceń

9

Czy zastosowano odpowiednią metodę agregacji danych włączonych badań?

- o metaanalizę danych poprzedzono oceną homogeniczności danych z włączonych badań klinicznych (np. za pomocą testu chi-kwadrat)
- o w przypadku stwierdzenia heterogeniczności w metaanalizie zastosowano model efektów losowych, przeprowadzono dyskusję na temat możliwości/zasadności agregacji danych

10

Czy dokonano oceny ryzyka wystąpienia błędu publikacji?

- o przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji za pomocą odpowiednich metod statystycznych (np. wykres lejkowy [funnel plot], regresja Eggera)
- o błąd publikacji (*publication bias*) – publikacja badania uzależniona od uzyskanych w nim wyników (większe prawdopodobieństwo publikacji badań wykazujących istotny statystycznie, korzystny efekt ocenianej interwencji, niż badań z negatywnymi wynikami lub niewykazujących istotnego efektu)

* należy przydzielić odpowiedź TAK jeżeli w przeglądzie zaznaczono informację o braku możliwości oceny ryzyka błędu publikacji z powodu liczby włączonych badań (< 10)

11

Czy oceniono możliwość wystąpienia konfliktu interesów?

- o przedstawiono informacje na temat konfliktu interesów
- o podano informacje o źródłach finansowania przeglądu systematycznego, jak również źródła finansowania włączonych badań klinicznych

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

3.1.5. EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca badającego stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), zwykłą działalność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie (Brooks 1996).

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (Brooks 1996) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości **wyższych** oznacza subiektywną **poprawę** stanu zdrowia.

3.1.6. MOS

Kwestionariusz MOS (z ang. *Medical Outcomes Study*) jest 116-elementowym narzędziem powstałym jako rezultat 2-letniego badania stanu zdrowia pacjentów obciążonych chorobami przewlekłymi. Poszczególne pytania dotyczą: sprawności fizycznej (w tym zdolności poruszania i jej ograniczeń), bólu (jego nasilenia, wpływu na funkcjonowanie), ograniczeń w spełnianiu ról, funkcji poznawczych, dobrostanu psychicznego (napięcia, obniżenia nastroju i lęku), afektu, ograniczeń wynikających ze stanu psychicznego, witalności, problemów ze snem, dolegliwości psychosomatycznych, funkcjonowania społecznego, zdolności do pracy oraz ogólnych sądów na temat stanu zdrowia. **Wyższa wartość**, oznacza **lepszy stan zdrowia** (MOS 2011).

3.1.7. SF-36

Kwestionariusz SF-36 (*Short Form – 36*) jest jednym z najczęściej stosowanym sposobem oceny jakości życia w chorobie. Składa się on z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu domen: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (z ang. *Physical Component Score*) oraz wymiaru psychicznego MCS (*Mental*

Component Score), w których uzyskać można odpowiednio 103 oraz 68 punktów. Łącznie, ocena według kwestionariusza SF-36 pozwala osiągnąć maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia. Z kolei wynik minimalny to najgorsza osiągalna jakość życia (*Lillegraven 2007*). Zmiana w kierunku **wyższych** wartości oznacza **poprawę** samooceny jakości życia.

3.1.8. HAQ

Kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ (z ang. *Health Assessment Questionnaire*) jest jednym z pierwszych tego typu narzędzi, dostępnym od roku 1980 (*Bruce 2005*). Pełna jego forma ujmuje pięć wymiarów, dotyczących: (1) niepełnosprawności, (2) bólu, (3) działań niepożądanych, (4) kosztów leczenia oraz (5) śmierci. Z uwagi na swoje rozbudowanie, jest ona w tej formie wykorzystywana głównie w celach naukowych. Występuje również skrócona, częściej stosowana klinicznie, 2-stronnicowa wersja HAQ, składająca się z oceny niepełnosprawności (HAQ-DI, p. niżej) oraz analogowej wzrokowej skali bólu (HAQ-VAS).

3.1.8.1. HAQ-DI

Składowa dotycząca oceny indeksu niepełnosprawności HAQ-DI (z ang. *disability index*) zawiera 20 pytań pogrupowanych w 6 kategorii, obejmujących różne formy aktywności: ubierania się, wstawania, jedzenia, chodzenia, higieny, sięgania po przedmioty oraz siły uchwytu. Odpowiedzi na poszczególne pytania udzielane są w zakresie od 0 – brak niepełnosprawności, do 3 – całkowite upośledzenie funkcji. Wynik jest średnią wartością obliczoną dla poszczególnych kategorii, zawiera się w zakresie 0 do 3 punktów (*Bruce 2005*). W poniższej tabeli zestawiono sposób interpretacji poszczególnych wartości punktowych HAQ-DI.

Tabela 184. Interpretacja wyników punktowych HAQ-DI.

Wartość punktowa	Interpretacja
0 do 1 punktu	łagodna do umiarkowanej niepełnosprawności
1 do 2 punktów	umiarkowana do ciężkiej niepełnosprawności
2 do 3 punktów	ciężka do bardzo ciężkiej niepełnosprawności

Wartości HAQ-DI są bardzo wrażliwe na pojawiające się zmiany stanu chorego, a jednocześnie nie są zależne od czasu trwania choroby (*Bruce 2003, Bruce 2005*). **Wzrost** wartości **HAQ-DI** oznacza **większy stopień niepełnosprawności**. Należy zwrócić uwagę, że w części publikacji choć autorzy wykorzystują oznaczenie HAQ, to prezentują jedynie wyniki oceny indeksu niepełnosprawności, co prowadzić może do błędów w interpretacji.

W przypadku wskaźnika HAQ-DI minimalna istotna klinicznie różnica – MCID (z ang. *Minimal Clinical Important Difference*) to zmiana $\geq 0,22$ punktu (Bruce 2005).

3.1.8.2. HAQ-VAS

W ramach kwestionariusza HAQ oceniane jest również nasilenie dolegliwości bólowych. Pacjent zaznacza na 15-centymetrowej horyzontalnej analogowej skali wzrokowej nasilenie odczuwanego bólu: od 0 – brak bólu – do 100 – maksymalnie nasilone dolegliwości (Bruce 2005).

3.1.9. DAS

Skala aktywności choroby DAS (z ang. *Disease Activity Score*) została zaproponowana w roku 1990 przez autorów publikacji van der Heijde 1990. Obejmuje ona ocenę liczby obrzękniętych stawów (SJC, badane w 44 punktach), indeks Ritchie (częściowo subiektywna, kliniczna zmienna, ocena od 0 do 78 punktów), wartość OB oraz subiektywną ocenę stanu zdrowia (z ang. *General Health*) w skali VAS. Częstkowe parametry wykorzystywane są następnie do obliczenia całkowitej aktywności choroby, według następującego równania:

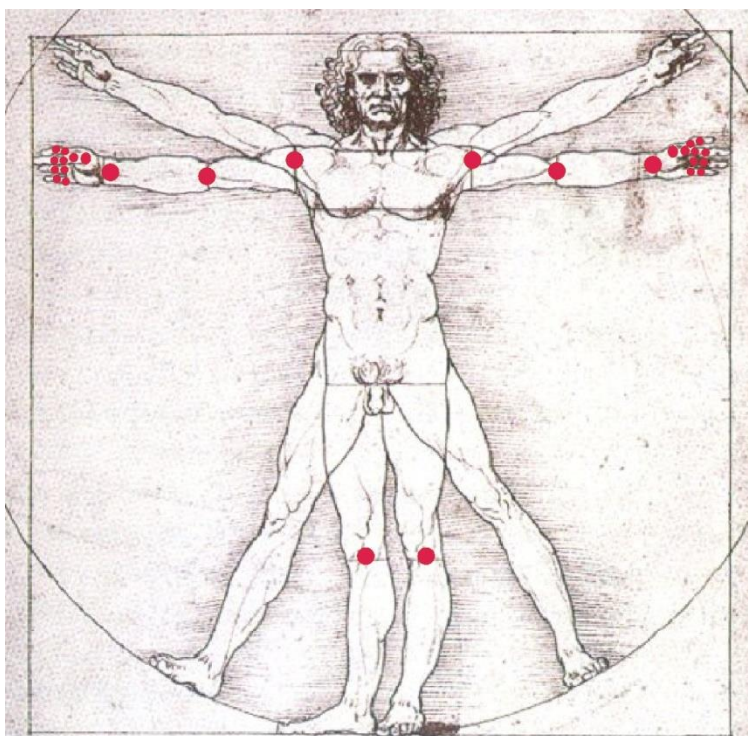
$$DAS44 = 0,53938 \times \sqrt{\text{wynik skali Ritchie}} + 0,06465 \times SJC + 0,330 \times \ln(\text{wartość OB}) \\ + 0,00722 \times GI$$

Domyślnie, oznaczenie DAS (DAS44) zarezerwowane jest dla wyniku uzyskanego w oparciu o 44 stawy oraz odczyn opadania krwinek czerwonych.

3.1.9.1. DAS28

Zmodyfikowana postać wskaźnika aktywności choroby – DAS28 – została opracowana w roku 1995. Dokonane zmiany polegały na zmniejszeniu liczby ocenianych stawów do 28, wykluczeniu oceny indeksu Ritchie oraz uwzględnieniu zarówno stawów obrzękniętych, jak i bolesnych (Prevoo 1995). Wartość wskaźnika DAS28 obliczana jest zatem na podstawie czterech parametrów: liczby stawów obrzękniętych (SJC), liczby stawów bolesnych (TJC) w 28 lokalizacjach, wartości OB oraz ogólnego wyniku oceny stanu zdrowia (z ang. *General Health*). Badanie kliniczne obejmuje następujące stawy: barkowe, łokciowe, nadgarstki, stawy śródrečno-paliczkowe (z ang. *MetaCarpophalangeal – MCP*), stawy międzypaliczkowe bliższe (z ang. *Proximal InterPhalangeal*), oraz stawy kolanowe. Oceniane lokalizacje prezentuje poniższa ilustracja.

Wykres 108. Stawy oceniane w ramach DAS28 pod względem obecności bólu lub obrzęku.



Zebrane dane dotyczące parametrów klinicznych i laboratoryjnych pozwalają na obliczenie ogólnej wartości wskaźnika DAS28, zgodnie z poniższym równaniem (Prevo0 1995):

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{TJC} + 0,28 \times \sqrt{SJC} + 0,70 \times \ln \text{wartość OB} + 0,014 \times GH$$

W części przypadków wartość DAS28 obliczana jest przy użyciu stężenia CRP, zamiast OB (ESR, z ang. *Erythrocyte Sedimentation Rate*), istnieją jednak doniesienia, że obliczany w ten odmienny sposób wskaźnik DAS28(CRP) bardzo dobrze koreluje z klasycznie uzyskiwanymi wartościami DAS28(OB) (Inoue 2007). Wartość stężenia białka C-reaktywnego (CRP) odpowiada krótszemu zasięgowi czasowemu zmian aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, zaś wartość OB obrazuje aktywność choroby w okresie ostatnich kilku tygodni. W związku z czym skala DAS28(OB) uwzględnia zmiany aktywności choroby w dłuższym czasie, zaś skala DAS28(CRP) ocenia szybsze zmiany aktywności (Jura-Półtorak 2011).

Oznaczenie DAS28 domyślnie jest wartością obliczoną na podstawie odczynu opadania krwinek czerwonych (OB/ESR).

Wynik oblicza się za pomocą specjalnego kalkulatora uwzględniającego: liczbę obrzękniętych stawów, liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barkowe i kolanowe), OB lub CRP, ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta wg wzrokowej skali analogowej (VAS, 0–100).

Interpretacja wyniku:

- zakres możliwych wartości 0–9,4;
- ocena aktywności choroby:
 - < 2,6 pkt – remisja,
 - ≤ 3,2 – aktywność mała,
 - > 3,2 i ≤ 5,1 – aktywność umiarkowana,
 - > 5,1 – aktywność duża;
- ocena odpowiedzi na leczenie:
 - dobra – zmiana aktywności o ≥ 1,2 i aktywność mała,
 - umiarkowana – zmiana o > 0,6 i < 1,2 i aktywność mała lub umiarkowana albo zmiana o ≥ 1,2 i aktywność duża lub umiarkowana,
 - brak odpowiedzi – zmiana o < 0,6 albo o < 1,2 i aktywność duża.

3.1.9.2. SDAI

Uproszczony wskaźnik aktywności choroby – SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) to prostszy do zastosowania i łatwiejszy do obliczenia w gabinecie lekarskim wskaźnik aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, zalecany przez amerykańskie i europejskie towarzystwa naukowe, uwzględnia te same stawy co DAS28, ale nie wymaga kalkulatora. Do obliczenia wskaźnika ocenia się 14 stawów po obu stronach ciała – osobno obrzęk, osobno ból – i ocenę VAS nasilenia aktywności choroby w skali od 1 do 10 według pacjenta i lekarza. Dodatkowo bierze pod uwagę CRP. Wskaźnik SDAI *Simple Disease Activity Index* został opracowany i zwalidowany przez austriackich uczonych: Smolen, Breedveld, Schiff, Kalden, Emery, Eberl, van Riel and Tugwell w 2003 w artykule „A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice” na łamach *Rheumatology (2003) 42 (2): 244-257 (Smolen 2003)*.

- **wartość SDAI** = liczba bolesnych stawów (0-28 punktów) + liczba obrzękniętych stawów (0-28 punktów) + ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS (0–10 cm) + ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza wg skali VAS (0–10 cm) + stężenie CRP (0,1–10 mg/dl)
- zakres możliwych wartości 0,1–86;
- ocena aktywności choroby:
 - ≤ 3,3 – remisja,

- ≤ 11 – aktywność mała,
- $11 < \leq 26$ – aktywność umiarkowana,
- 26 – aktywność duża;

- ocena odpowiedzi na leczenie:
 - duża poprawa – zmiana o > 21 ,
 - poprawa umiarkowana – zmiana o $10-21$,
 - brak poprawy – zmiana o ≤ 9 .

3.1.9.3. CDAI

Kliniczny wskaźnik aktywności choroby – CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) – identyczny jak SDAI, poza tym, że nie uwzględnia CRP.

- zakres możliwych wartości $0,1-76$;

- ocena aktywności choroby:
 - $\leq 2,8$ – remisja,
 - ≤ 10 – aktywność mała,
 - $>10 < \leq 22$ – aktywność umiarkowana,
 - >22 – aktywność duża.

3.1.10. Kryteria EULAR

EULAR (z ang. *European League Against Rheumatism*) jest organizacją zrzeszającą specjalistów reumatologów, wskazującą standardy oceny przebiegu leczenia RZS, stosowane zarówno w próbach klinicznych jak i codziennej praktyce (*van Gestel 1999*).

3.1.10.1. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR

Leczenie RZS prowadzić może do uzyskania dobrej lub umiarkowanej odpowiedzi. Wymienione stany kliniczne charakteryzują każdorazowo kombinacja wartości DAS28 z momentu oceny oraz zmiany jej wielkości w stosunku do punktu wyjściowego (*Mäkinen 2006*). Poszczególne kombinacje wartości DAS28 oraz zmian DAS28, definiujące poszczególne odpowiedzi na leczenie, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 185. Rodzaje odpowiedzi na leczenie zdefiniowane według kryteriów EULAR (Mäkinen 2006, zmodyfikowane).

Obecna wartość		Zmiana DAS28 w stosunku do wartości wyjściowej		
DAS(44)	DAS28	>1,2	od 0,6 do 1,2	< 0,6
≤ 2,4	≤ 3,2	dobra odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
2,4 do 3,7	3,2 do 5,1	umiarkowana odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
> 3,7	> 5,1	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi	brak odpowiedzi

3.1.10.2. Niska aktywność choroby lub remisja

Zgodnie z kryteriami EULAR, celem leczenia może być osiągnięcie **niskiej aktywności** choroby, zdefiniowanej jako wartość **DAS28 < 3,2** punktu, lub **remisji** RZS, czyli spadek wartości **DAS28 < 2,6** punktu (van Gestel 2006, Fransen 2005).

3.1.11. Kryteria odpowiedzi ACR

Specjaliści ACR (z ang. *American College of Rheumatology*) zdefiniowali poprawę jako 20% (ACR20), 50% (ACR50), 70% (ACR70) lub 90% (ACR90) zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz odpowiednią poprawę w co najmniej trzech spośród pięciu bazowych parametrów ACR (z ang. *ACR - core data set*):

- oceny nasilenia bólu dokonana przez pacjenta;
- ogólnej oceny aktywności choroby dokonanej przez pacjenta;
- ogólnej oceny aktywności choroby dokonanej przez lekarza;
- stopnia niesprawności określanego przez pacjenta;
- wskaźników ostrej fazy, określanych na podstawie: OB lub stężenia białka C-reaktywnego.

Odsetek chorych uzyskujących poprawę ACR20 oznacza więc odsetek pacjentów, u których doszło do 20% redukcji liczby bolesnych i obrzękniętych stawów z jednoczesnym stwierdzeniem 20% poprawy w trzech spośród wymienionych wyżej parametrów (Pincus 2005).

3.1.11.1. ACR-N

Wskaźnik ACR-N, w odróżnieniu od klasycznych punktów końcowych ACR (np. ACR20), jest zmienną ilościową, będącą najniższą z trzech wartości (Siegel 2005):

1. procentowej zmiany SJC;
2. procentowej zmiany TJC;

3. mediany spośród pięciu bazowych parametrów uwzględnianych w kryteriach ACR (z ang. *Core data set*).

Mediana lub średnia ACR-N wynosząca np. 38% oznacza więc, że u danego pacjenta doszło do poprawy w co najmniej 38% stawów w zakresie ich obrzęku lub bolesności oraz do co najmniej 38% poprawy w 3 spośród pięciu parametrów bazowych (*Siegel 2005*).

3.1.12. Ocena radiologiczna w skali Sharpa

Badanie radiologiczne stanowi złoty standard oceny zaawansowania zmian stawowych. Najczęściej wykorzystywanymi do tego skalami są modyfikacje skali Sharpa: Genanta oraz van der Heijde (*Boini 2001, Sokka 2008*). Każdorazowo ocena radiologiczna polega na określeniu stopnia zaawansowania zmian w zakresie erozji powierzchni stawowych (z ang. *Erosion Score*) oraz ich zwężenia (z ang. *Joint Narrowing Score*).

W przypadku skali **Sharpa – van der Heijde** (z ang. *Sharp – van der Heijde Score - SHS*) oceną objęte jest 15 lokalizacji w obrębie rąk i nadgarstków oraz sześć lokalizacji w obrębie stóp. W każdym miejscu osobno oceniane są zmiany erozyjne (ES) oraz zmiany przestrzeni stawowych (JNS). Szczegółowe kryteria oceny tych parametrów prezentuje poniższa tabela.

Tabela 186. Kryteria oceny podskal JNS oraz ES w skali Sharpa-van der Heijde (*Sokka 2008*).

Podskala	Wynik punktowy	Opis kryterium
Erozja stawów (ES)	0	norma
	1	niewielkie nadżerki
	2 - 3	nadżerki większe ze względu na zajmowaną powierzchnię
	4	erozja przekraczająca środek kości
	5	całkowite zapadnięcie
Zmiana powierzchni stawowych (JNS)	0	norma
	1	ogniskowe zwężenia
	2	redukcja przestrzeni stawowej o < 50%
	3	redukcja przestrzeni stawowej o > 50%
	4	zesztywnieni (ankyloza)

W ocenie Sharp-van der Heijde można uzyskać maksymalnie 160 punktów dla podskali ES w zakresie dłoni i nadgarstków oraz 120 punktów w zakresie stóp, z kolei odpowiednie maksymalne wyniki podskali JNS wynoszą 120 oraz 48 punktów. Z tego względu, wynik całkowity oceny skali Sharp-van der Heijde mieści się w zakresie 0 do 448 punktów.

Modyfikacja **Genanta-Sharpa** opiera się na zmienionych kryteriach, w których nadżerki stawowe oceniane są w ośmiostopniowej skali od 0 do 3,5 punktu, z przedziałem 0,5, gdzie 0 oznacza normę,

natomiast 3,5 punktu - bardzo ciężkie zmiany. Analogiczna ocena, dotycząca podskali JNS, składa się z kolei z 9-ciu stopni zaawansowania. Maksymalne wyniki ES osiągać mogą 98 punktów, natomiast JNS – do 104. Każdy z wyników normalizowany jest do zakresu 0 do 100 punktów (*Boini 2001*).

Inną **modyfikację skali Sharpa** zastosowali autorzy *Keystone 2004*. Ocenę ES przeprowadzili dla 17 stawów w obrębie dłoni i nadgarstków oraz 6 w obrębie stopy, natomiast analizą JNS objęli 16 stawów dłoni i nadgarstków oraz 5 stawów w obrębie stopy. Szczegółowe kryteria zastosowane w badaniu *DE019* (publikacja *Keystone 2004*) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 187. Kryteria oceny podskal JNS oraz ES w skali Sharpa-van der Heijde (*Keystone 2004*).

Podskala	Wynik punktowy	Opis kryterium zawansowania
Erozja stawów (ES)	0	norma
	1	1 niewielka nadżerka lub $\leq 20\%$ obszaru stawu
	2	nadżerki obejmujące dwa odrębne kwadranty lub 21– 40% powierzchni stawu
	3	3 kwadranty lub 41 – 60% powierzchni stawu
	4	wszystkie 4 kwadranty lub 61– 80% powierzchni stawu
	5	rozległa destrukcja z objęciem > 80% powierzchni stawu
Zmiana powierzchni stawowych (JNS)	0	brak zwężeń
	1	zwężenie do 25% przestrzeni stawowej
	2	zwężenie 25 – 60% przestrzeni
	3	zwężenie 66 – 99% przestrzeni
	4	całkowite zamknięcie przestrzeni stawowej

Całkowity wynik podskali ES osiągnąć mógł po przyjęciu kryteriów *Keystone 2004* do 230 punktów, zaś dla podskali JNS do 168 punktów, dając łącznie do 398 punktów.

Poszczególne modyfikacje skali Sharpa są do siebie bardzo zbliżone, stąd zasadne jest dokonywanie metaanaliz wyników różnych jej wariantów (*Köller 2009*).

3.1.13. FACIT-F

Skala FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) – skala służąca do oceny zmęczenia, składająca się z 13 pytań oceniających nasilenie zmęczenie, wypełniana przez pacjenta. Wynik przyjmuje wartości od 0 do 52 punktów – **wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia** pacjenta (**mniejsze zmęczenie**). Kwestionariusz powinien być wypełniany przez pacjenta na wizycie przed wykonaniem zabiegów/procedur. Różnica istotna klinicznie (MCID, *minimum clinically important differences*) – 4 punkty (*van Vollenhoven 2012*).

3.1.14. HADS

Skala oceny szpitalnej depresji i lęku (z ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) stanowi, wbrew swojej nazwie, uniwersalne narzędzie służące ocenie nastroju pacjentów. Składa się ona z 14 pytań, 7 weryfikujących poziom depresji oraz 7 dotyczących odczuwanego lęku (z ang. *anxiety*). W każdym przypadku możliwe są cztery odpowiedzi, oceniane w zakresie 0 do 3 punktów, dając łącznie maksymalnie po 21 punktów dla dwóch analizowanych aspektów. **Wyższe wartości** oznaczają **większe nasilenie zaburzenia** (Snaith 2003).

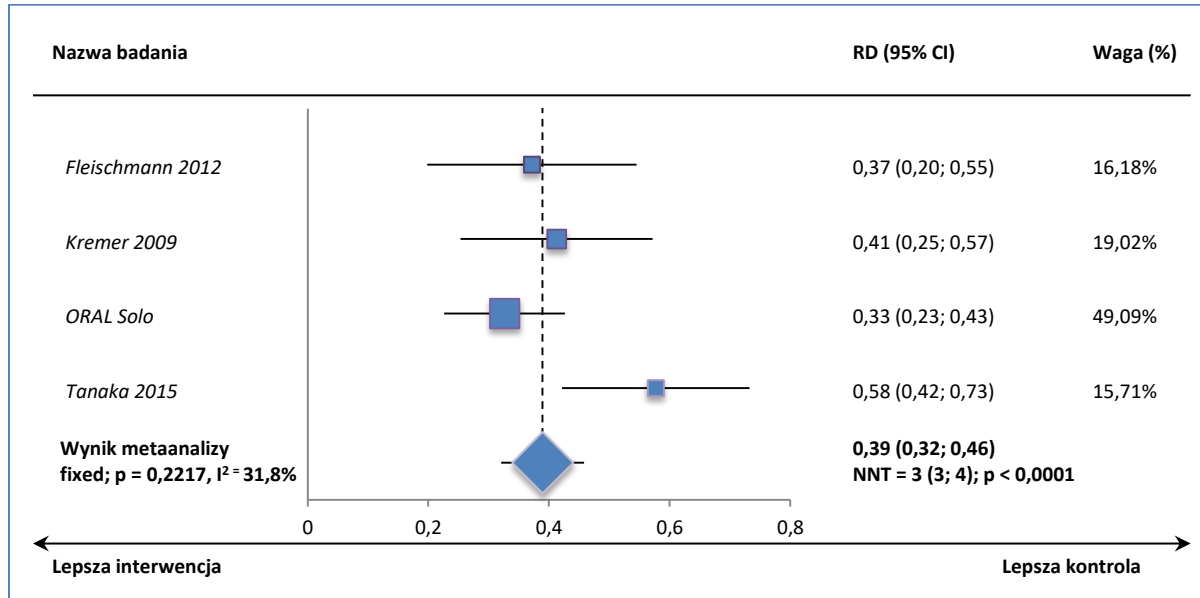
3.1.15. FFbH

Ankieta dotycząca funkcjonowania FFbH (z niem. *Funktionsfragebogen Hannover*) powstała w celu oszacowania stopnia wpływu RZS na sprawność chorych. Składa się ona z 18 pytań, dotyczących sprawności manualnej, poruszania się, podnoszenia i przenoszenia przedmiotów, czynności samoobsługowych, wysiłku statycznego, biegania. Wynik przedstawiany jest w postaci procentowej, mającej odzwierciedlać stopień sprawności, gdzie 100% oznacza brak ograniczeń w funkcjonowaniu (Raspe 1999).

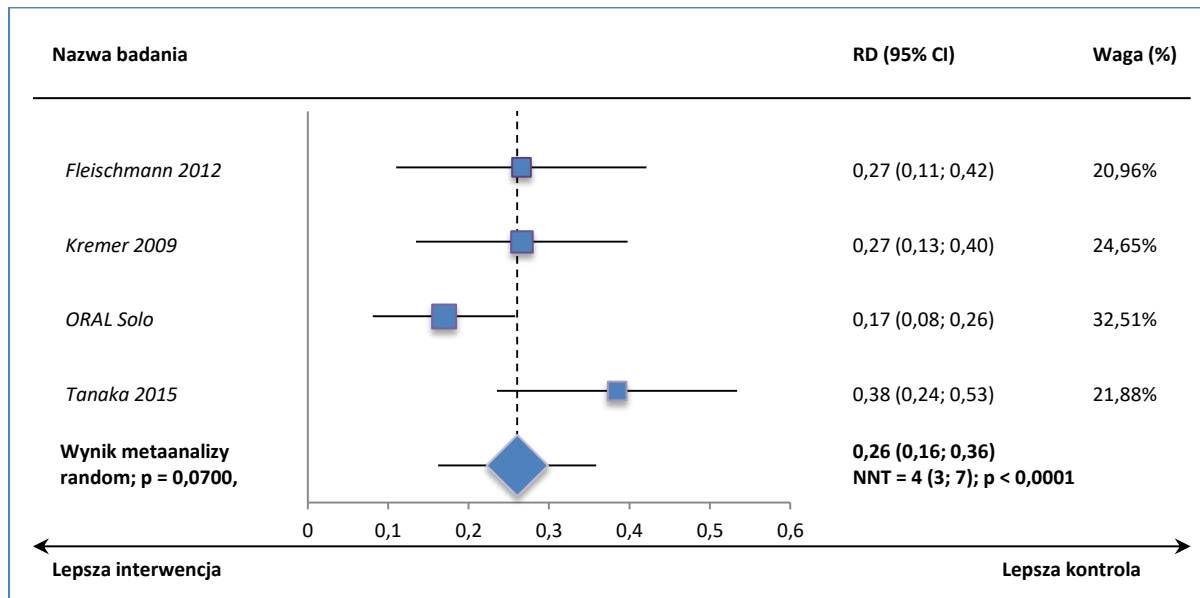
3.2. Dodatkowe obliczenia przeprowadzone w metaanalizach

3.2.1. TOFA mono vs placebo

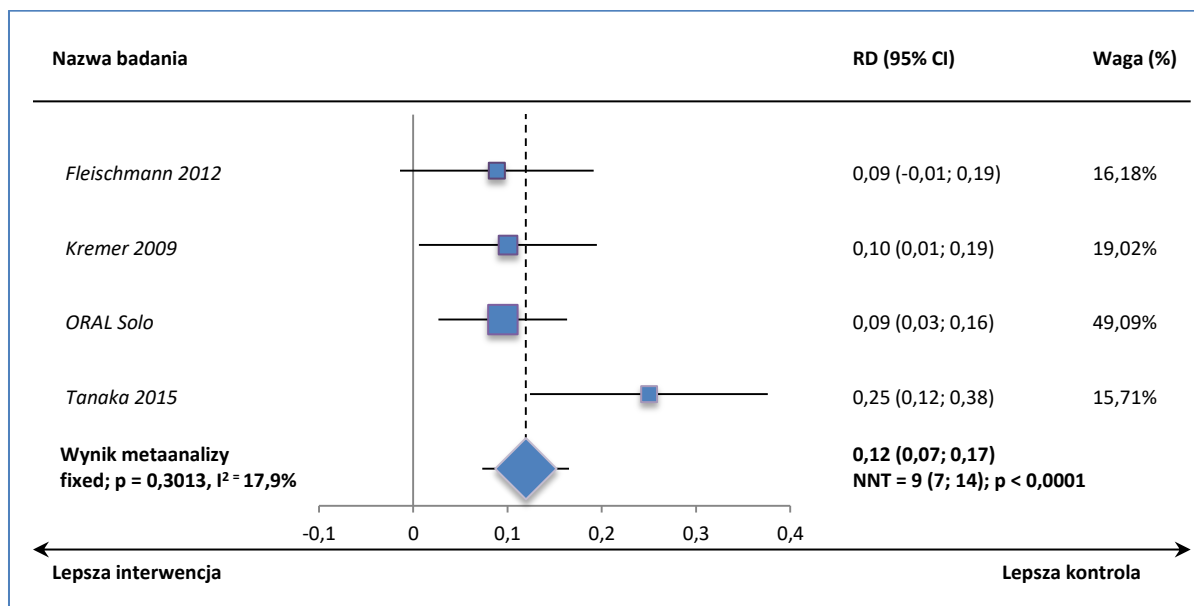
Wykres 109. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ACR20; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



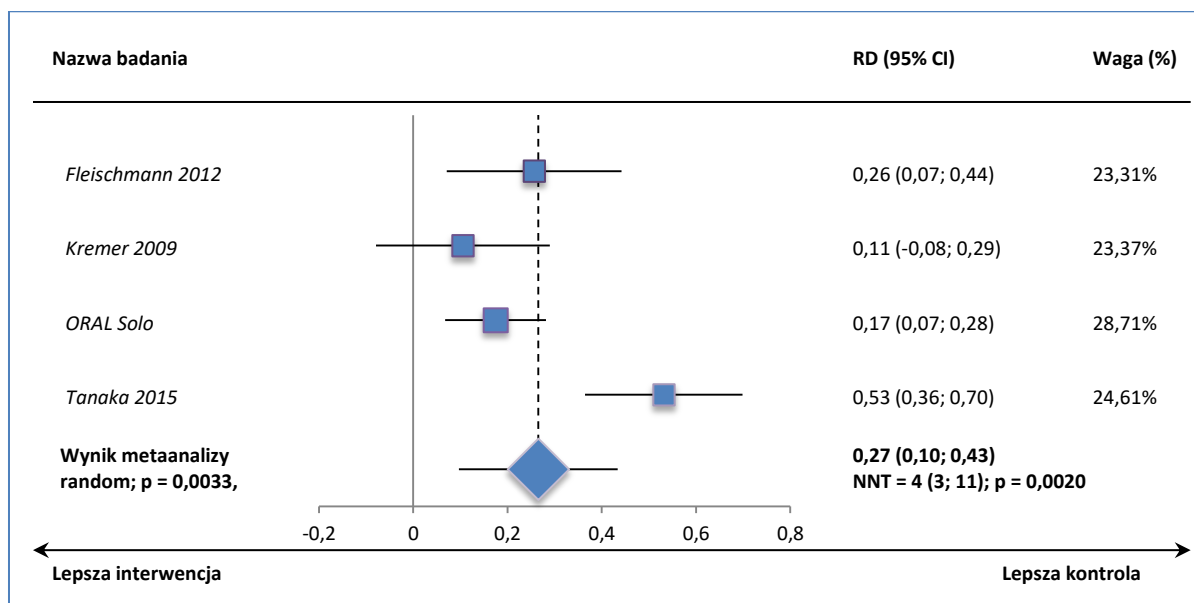
Wykres 110. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ACR50; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



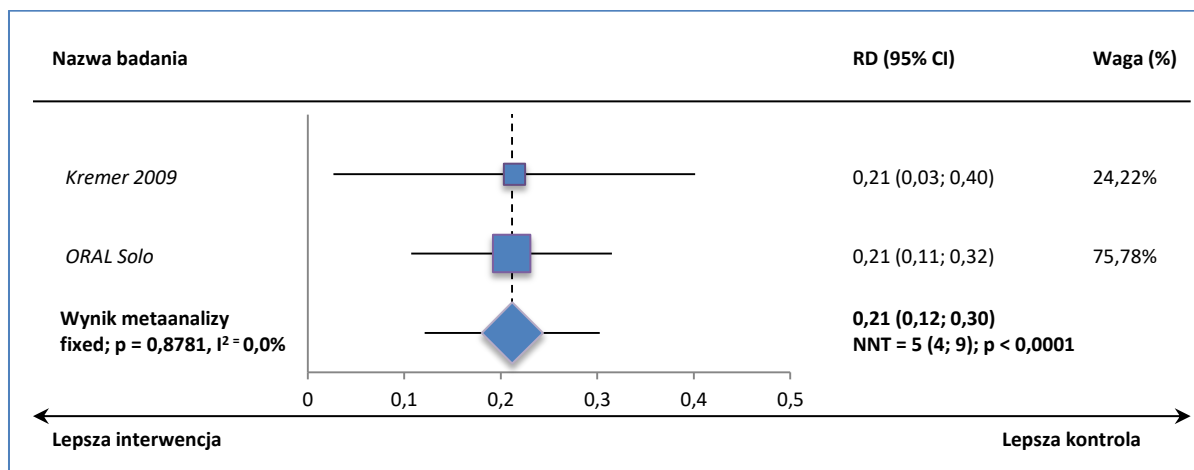
Wykres 111. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ACR70; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



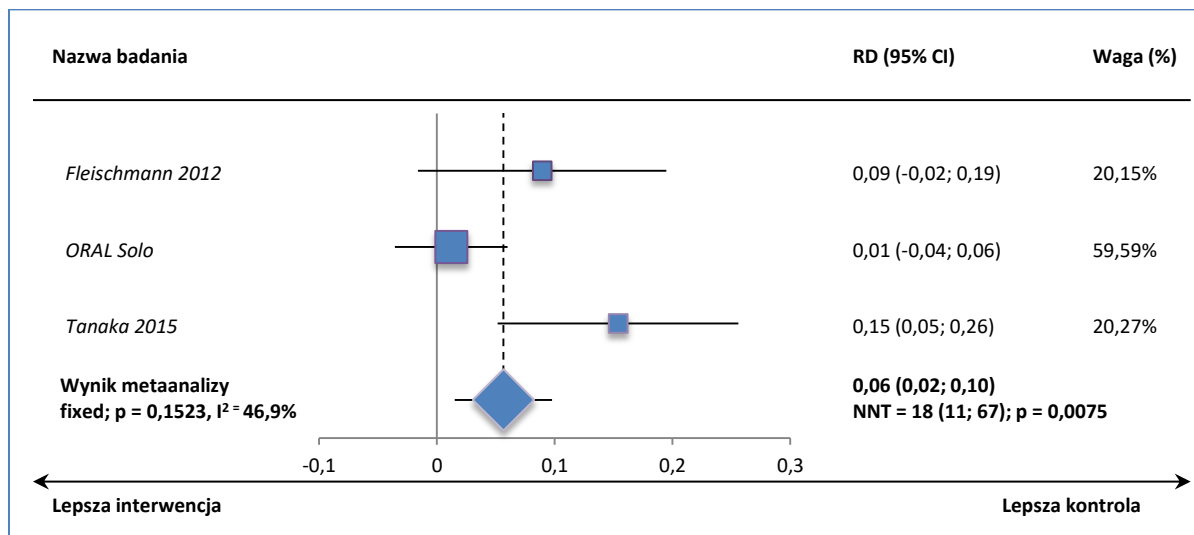
Wykres 112. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($\geq 0,22$ punktu); TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



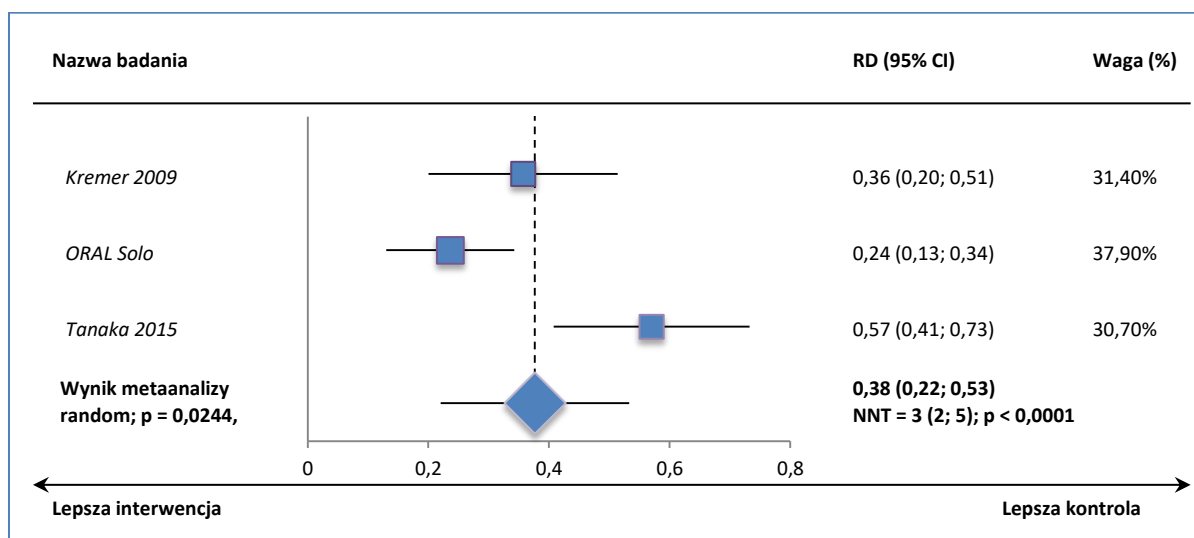
Wykres 113. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($\geq 0,3$ punktu); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



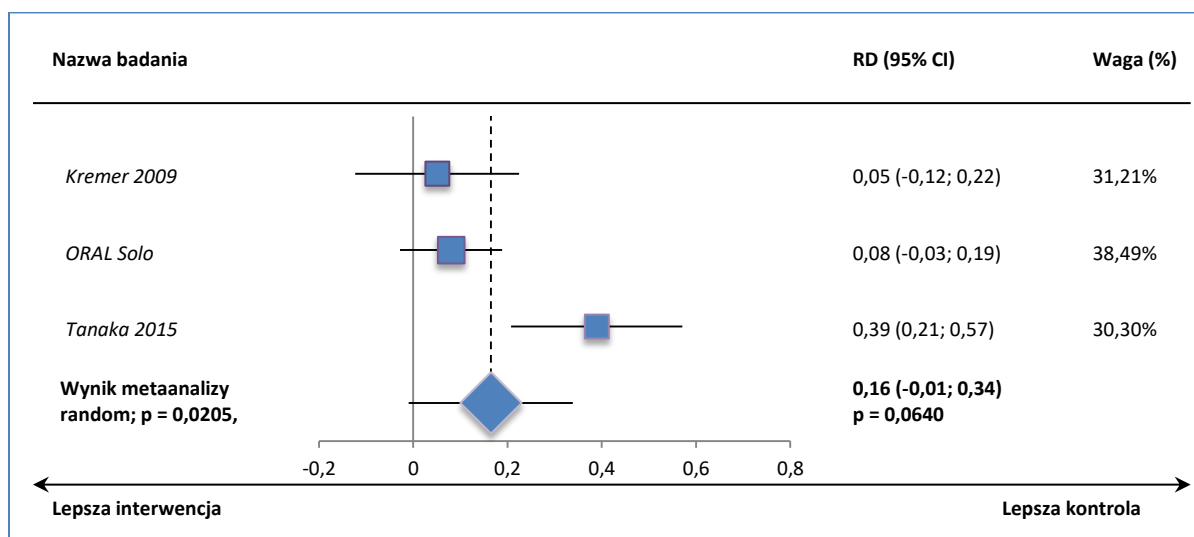
Wykres 114. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania remisji choroby ($DAS28[OB] < 2,6$ punktu); TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, ORAL Solo i Tanaka 2015.



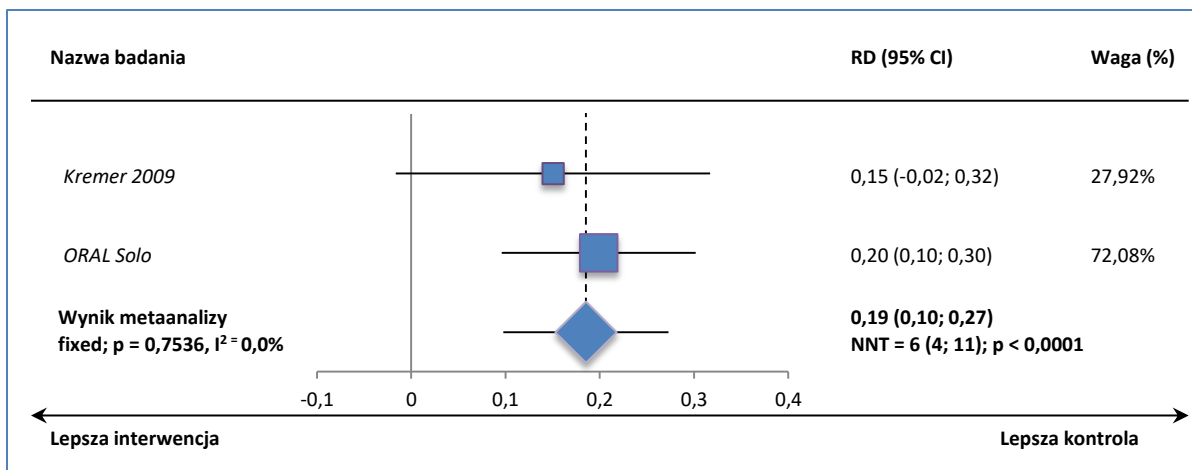
Wykres 115. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy podskali PCS; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



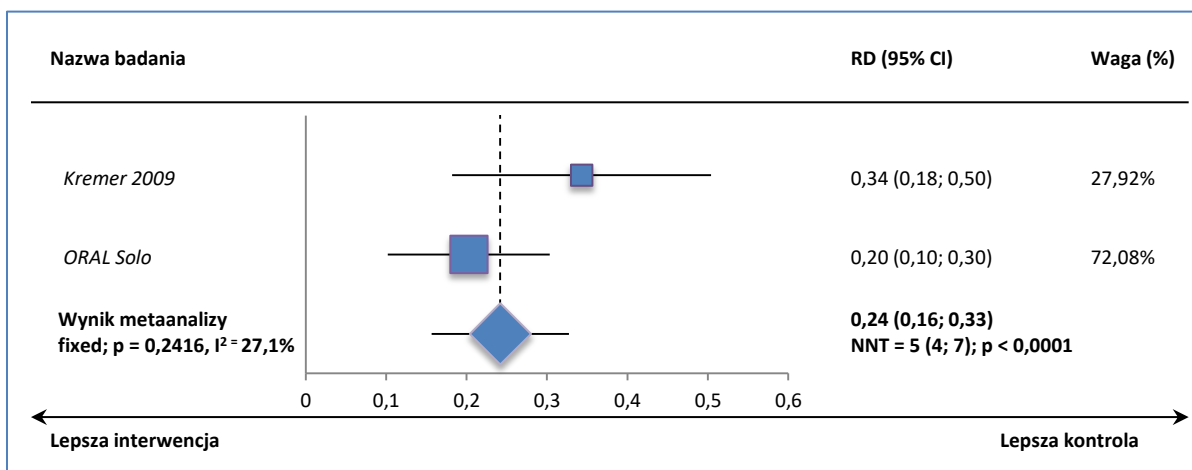
Wykres 116. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy podskali MCS; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



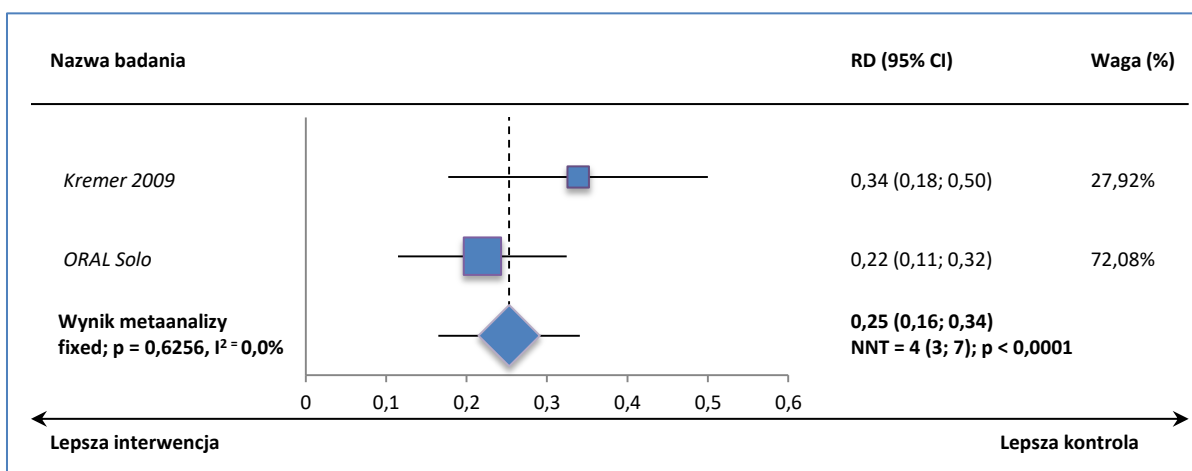
Wykres 117. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF) (≥ 5,0 pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



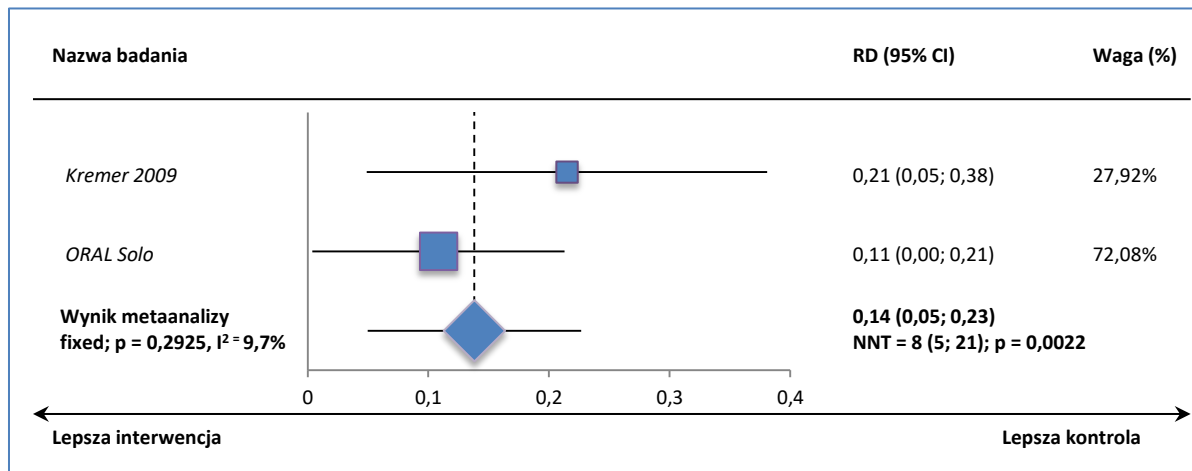
Wykres 118. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



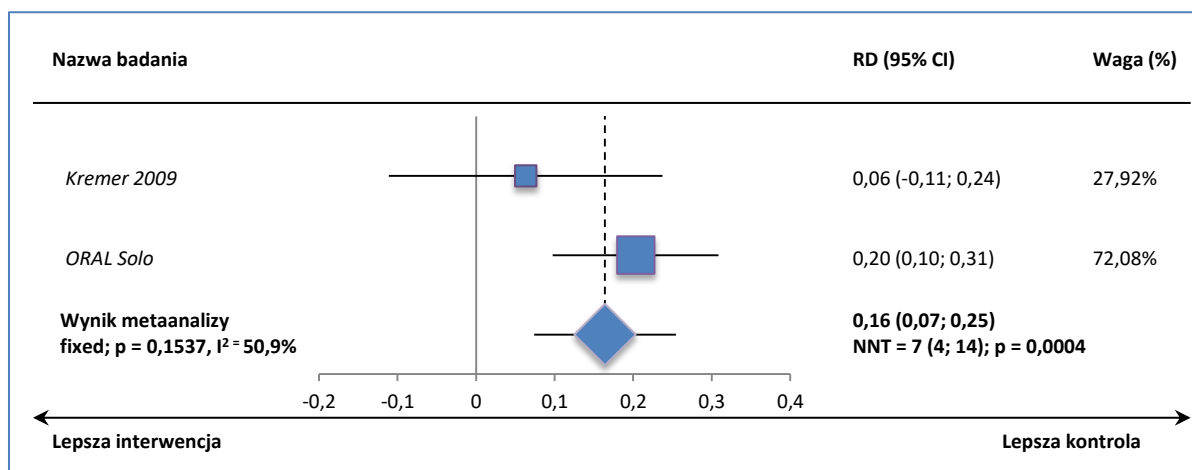
Wykres 119. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena bólu (BP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



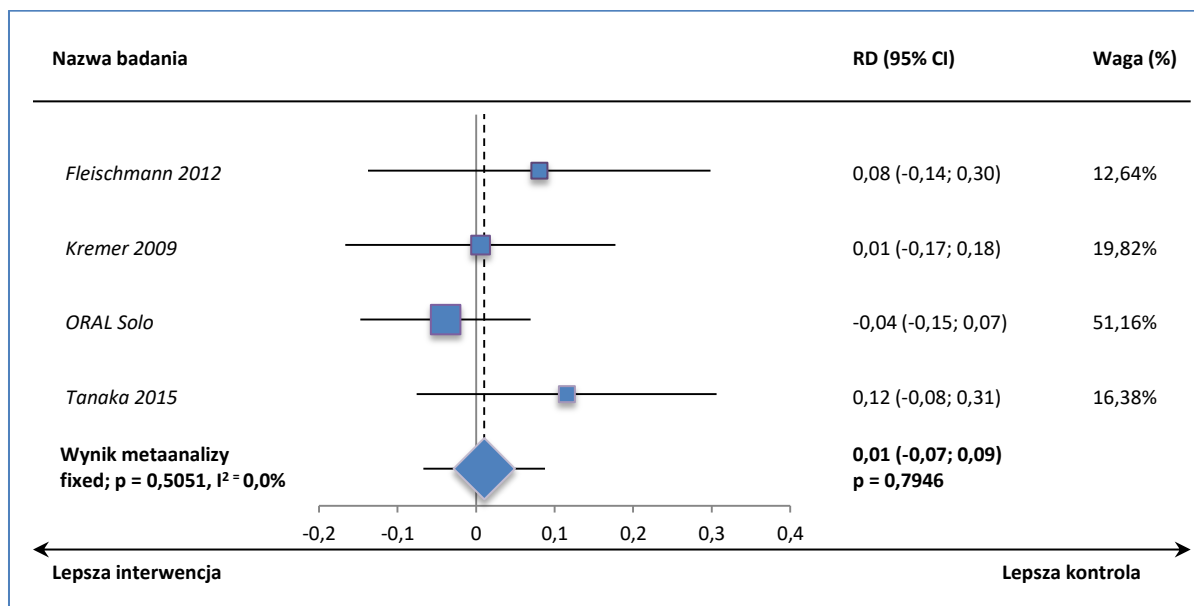
Wykres 120. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ogólnego postrzegania zdrowia (GH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



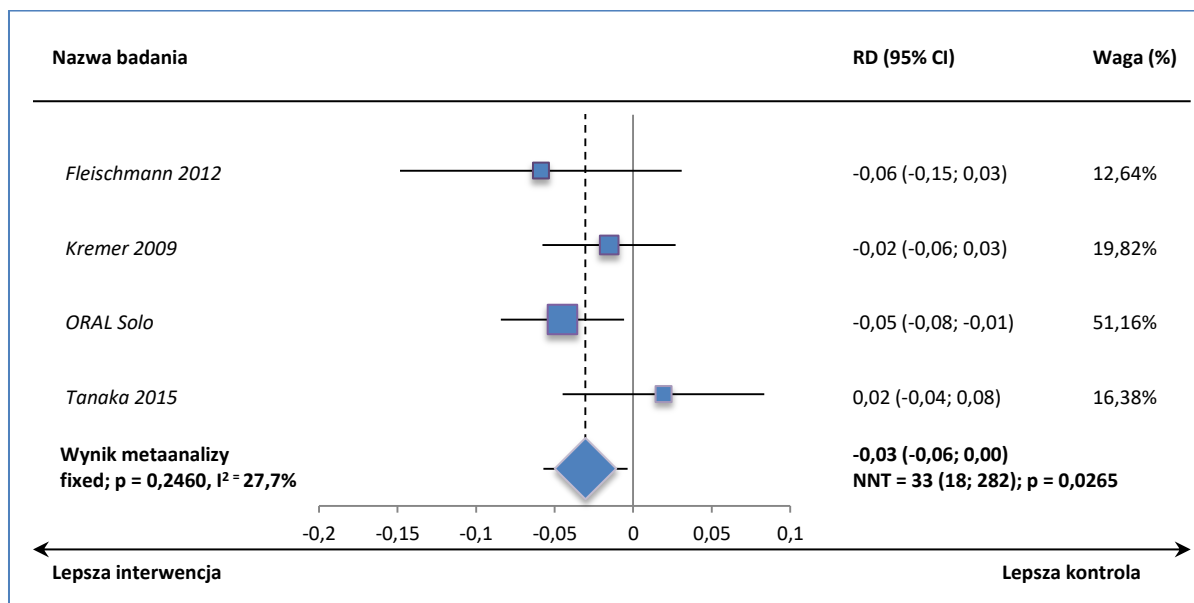
Wykres 121. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena witalności (VT) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.



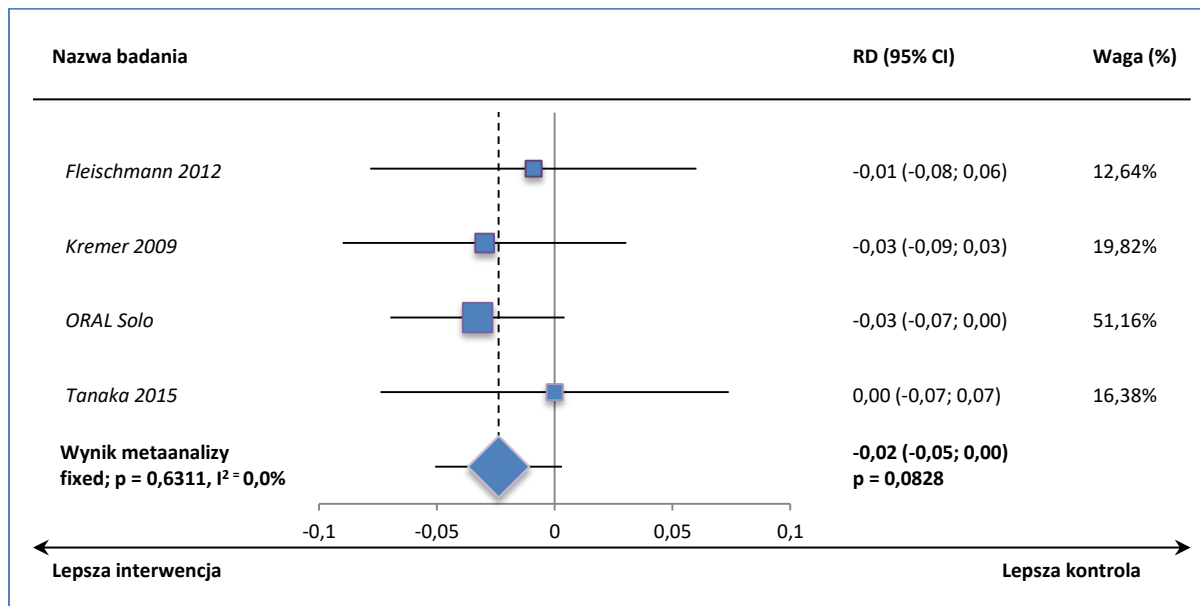
Wykres 124. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs ogółem; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



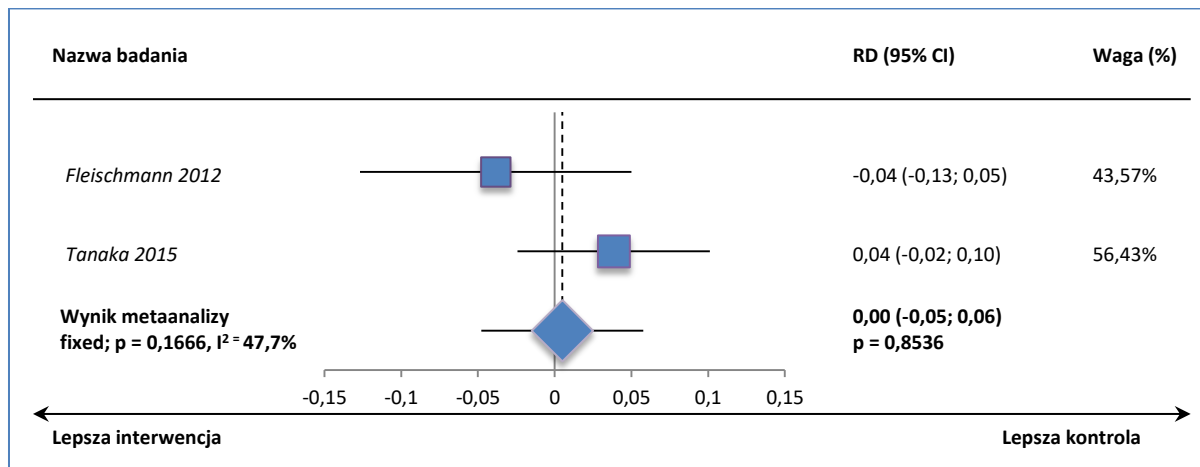
Wykres 125. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



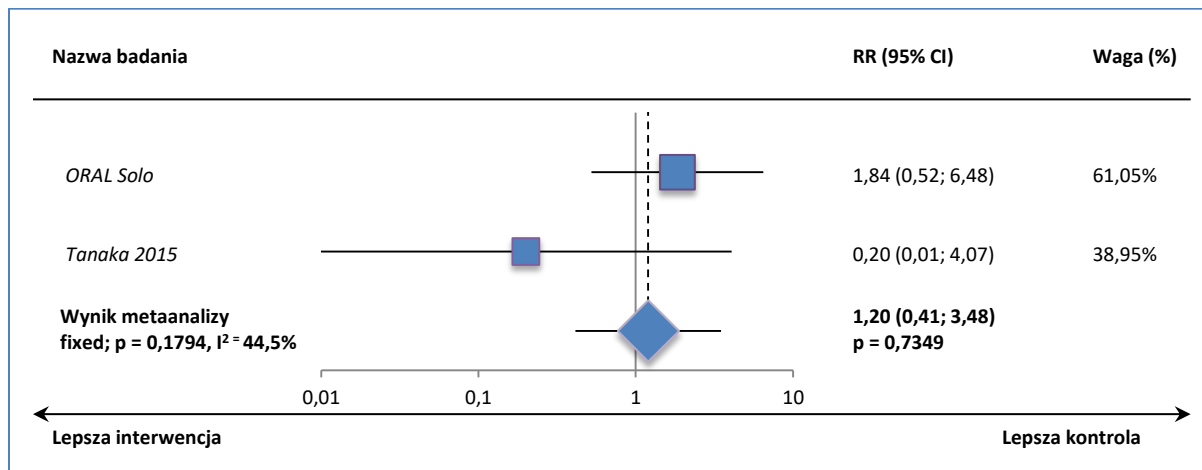
Wykres 126. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



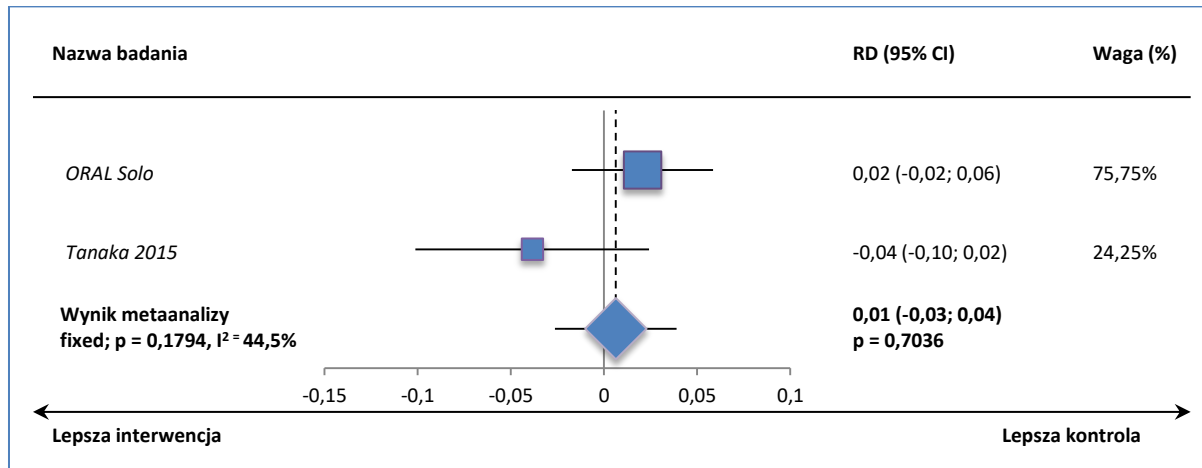
Wykres 127. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia poważnych AEs; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.



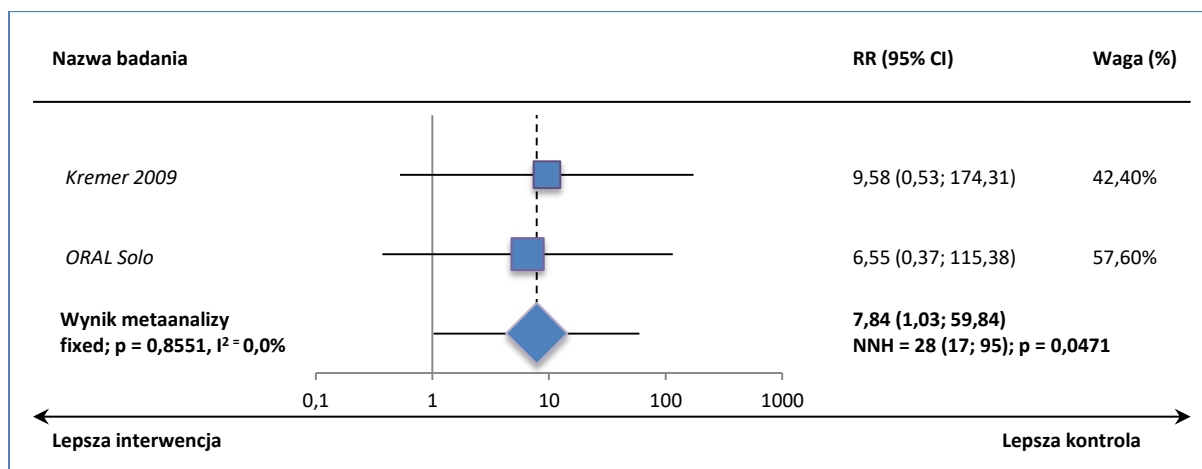
Wykres 128. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo, Tanaka 2015.



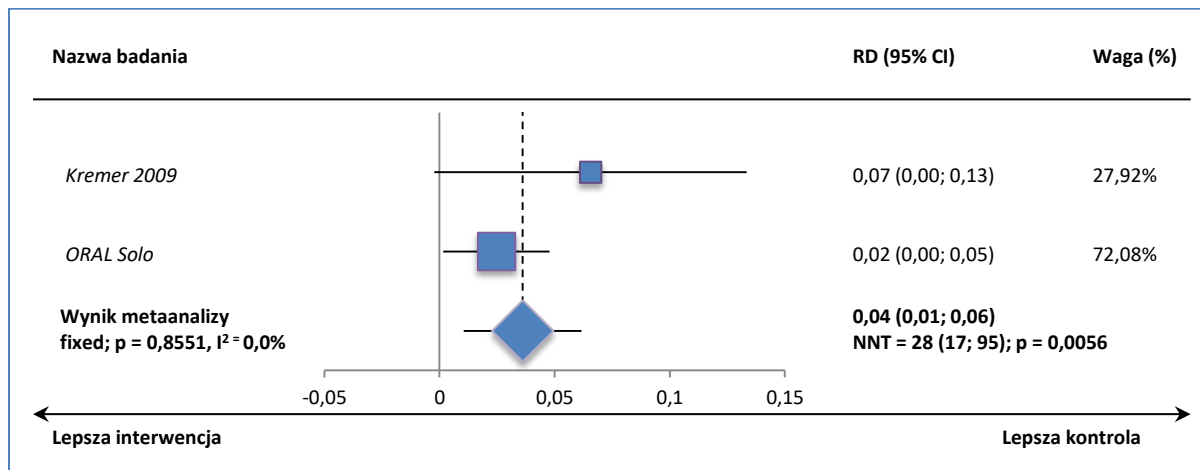
Wykres 129. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia biegunki; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo, Tanaka 2015.



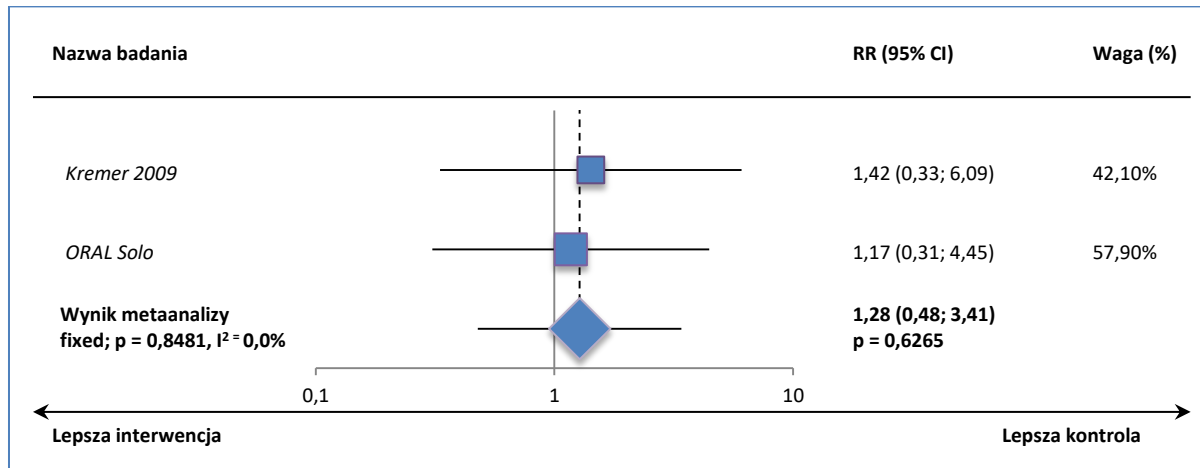
Wykres 130. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu górnej części brzucha; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



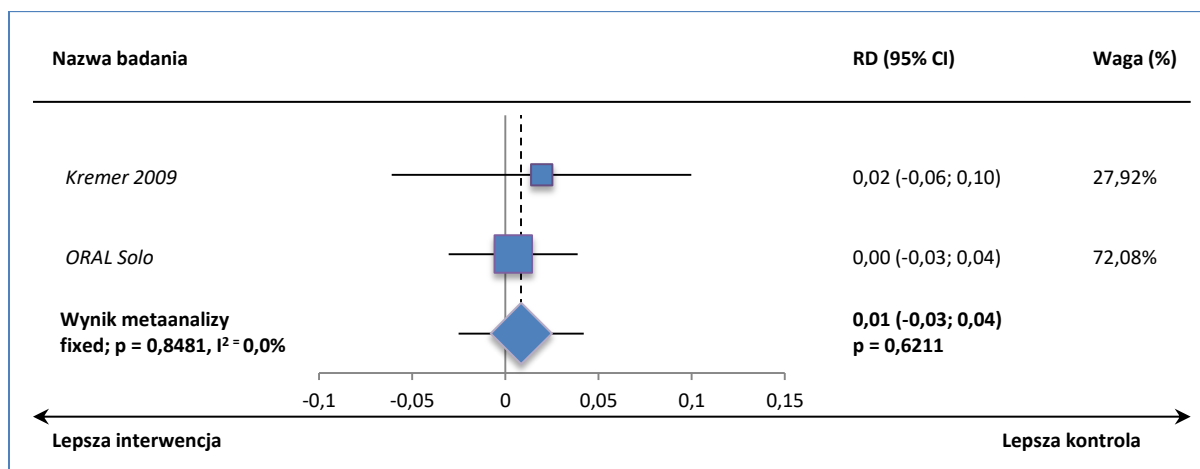
Wykres 131. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu górnej części brzucha; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo



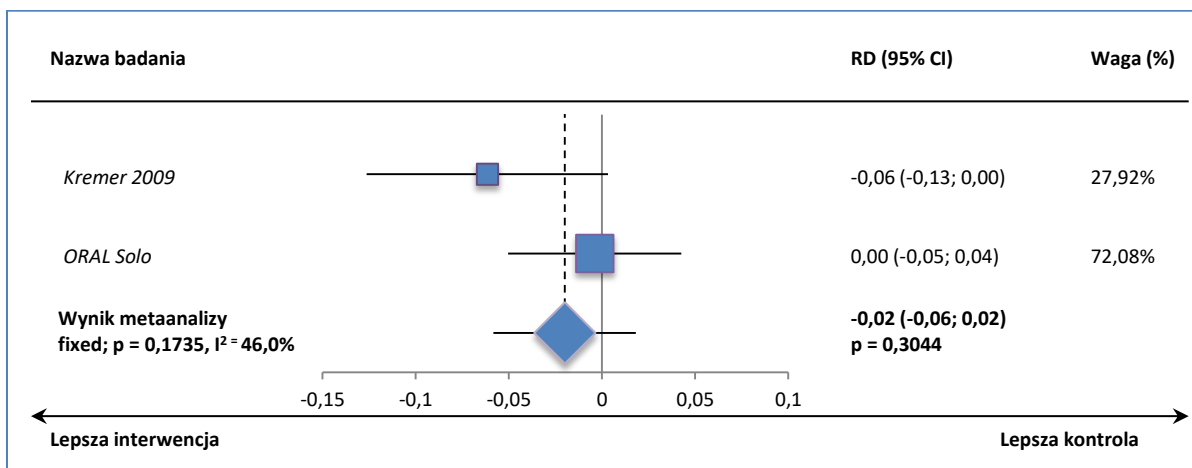
Wykres 132. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo



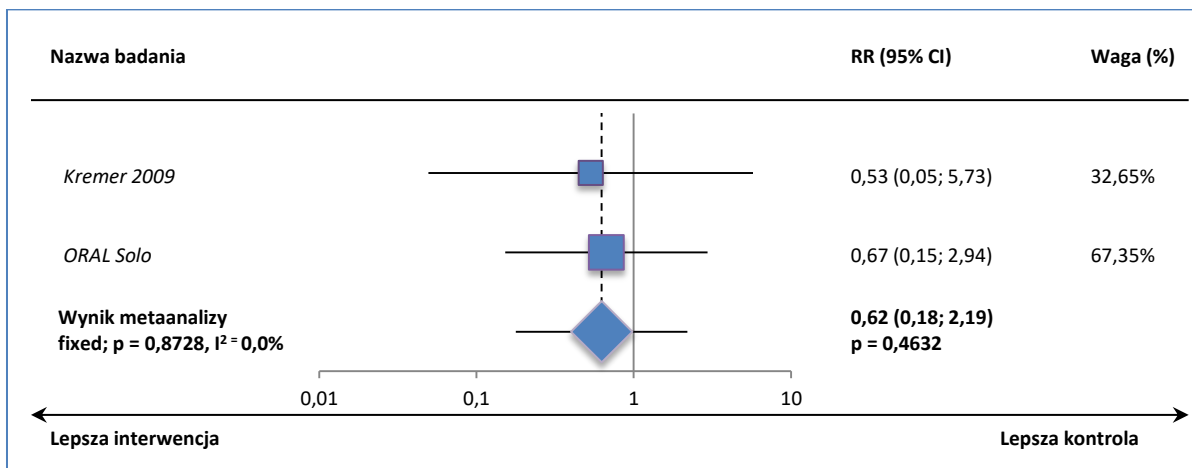
Wykres 133. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo



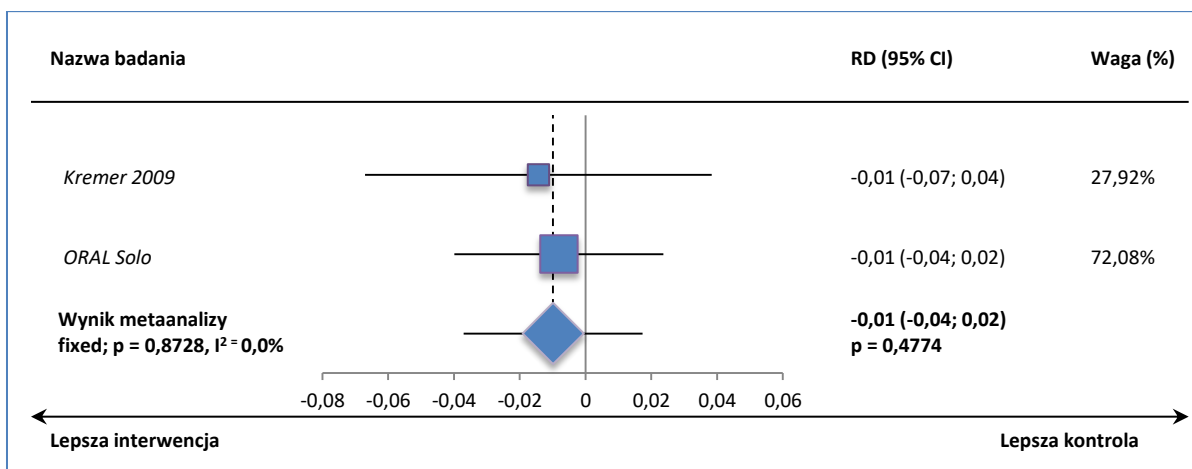
Wykres 137. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



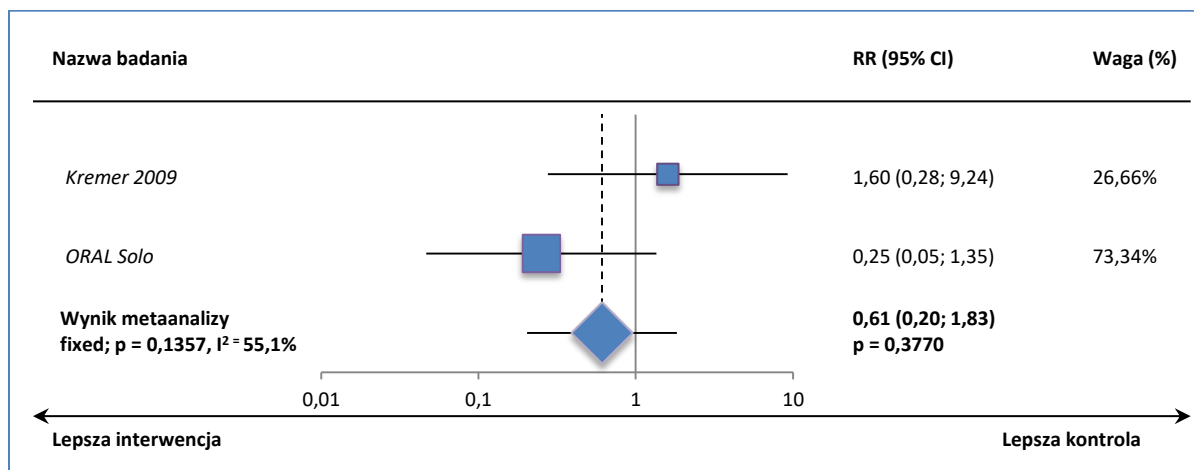
Wykres 138. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



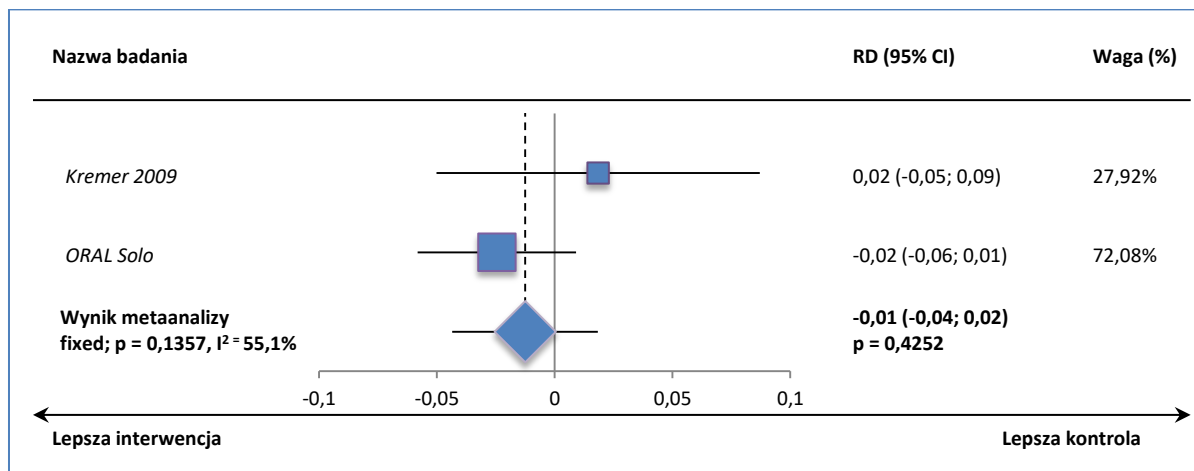
Wykres 139. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



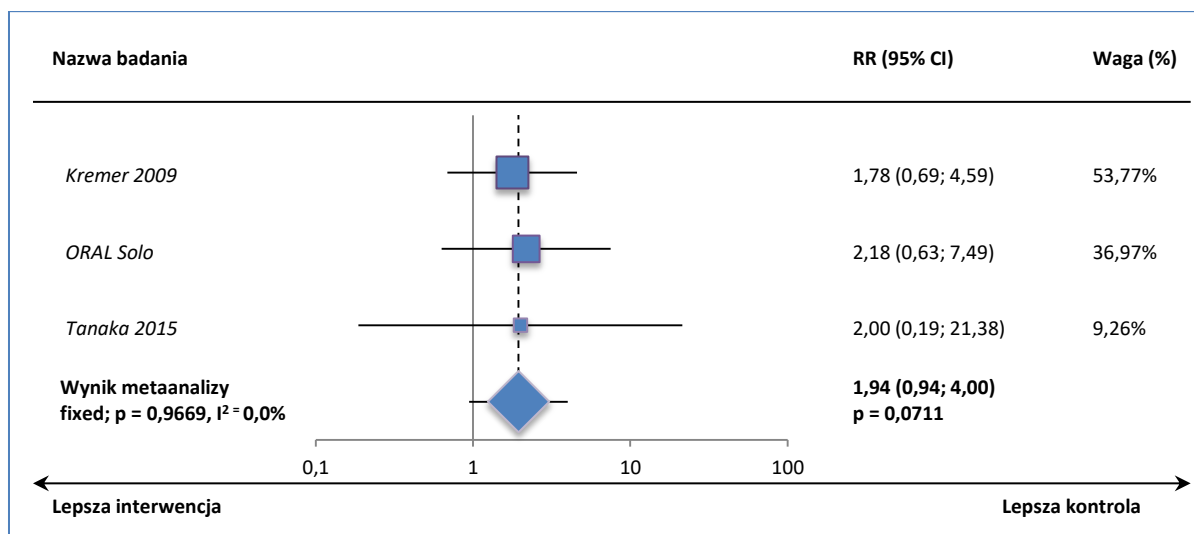
Wykres 140. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



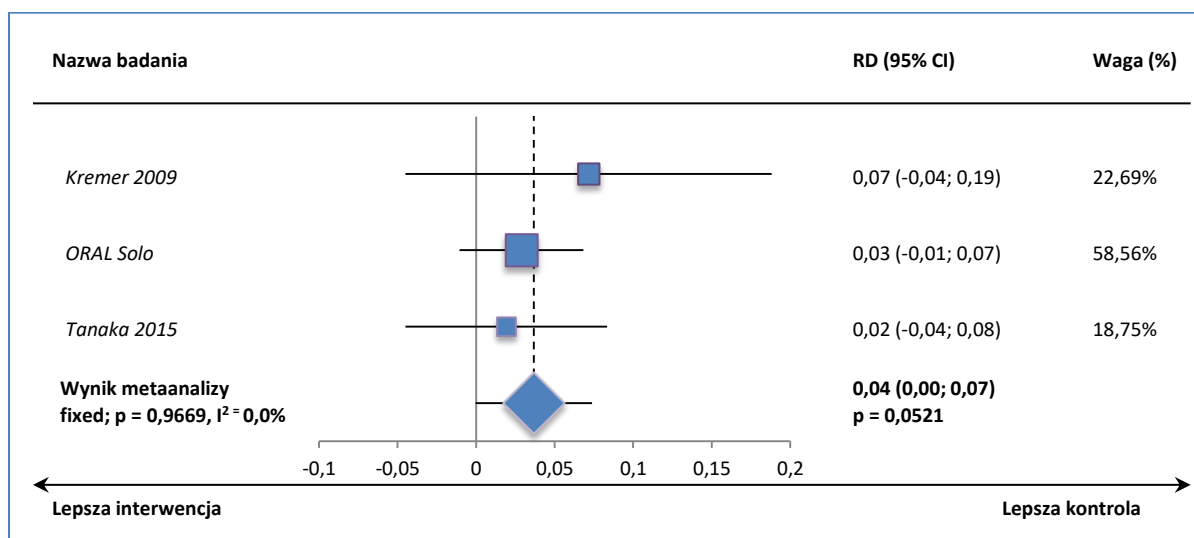
Wykres 141. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia grypy; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



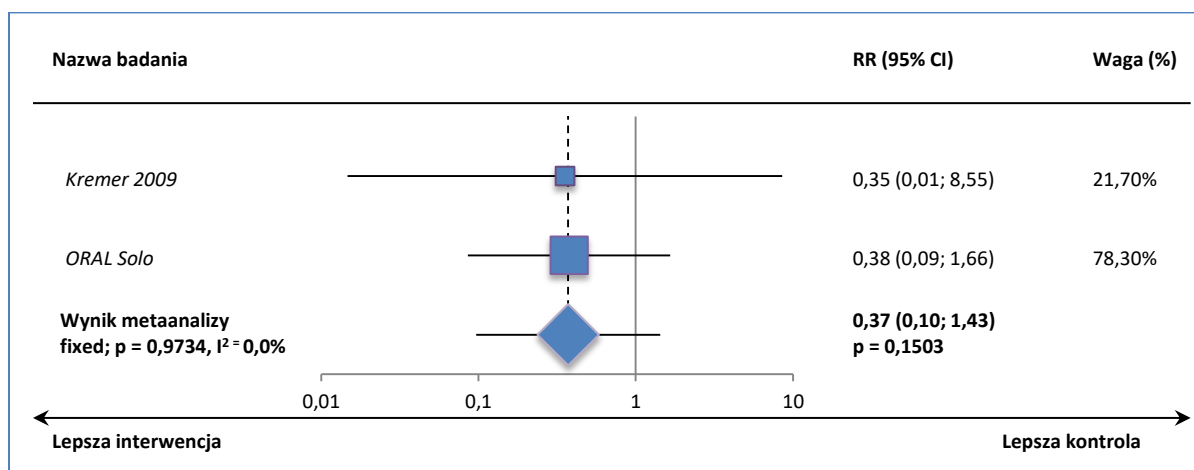
Wykres 142. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo, Tanaka 2015.



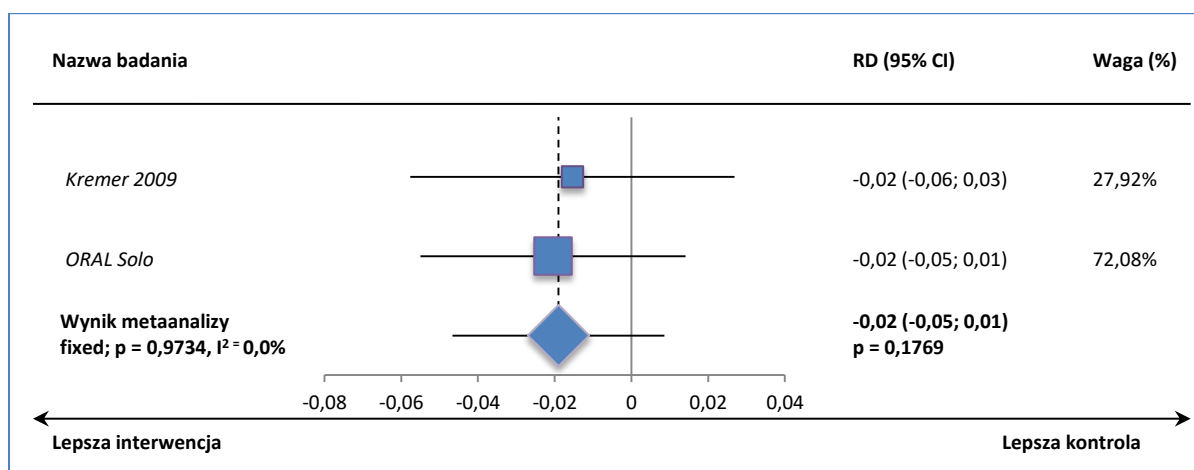
Wykres 143. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu głowy; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo, Tanaka 2015.



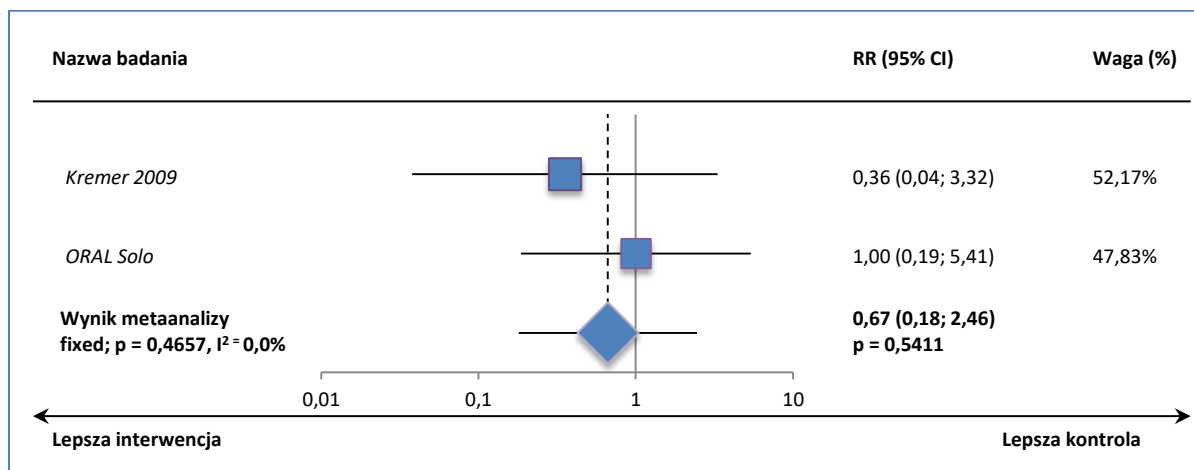
Wykres 144. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



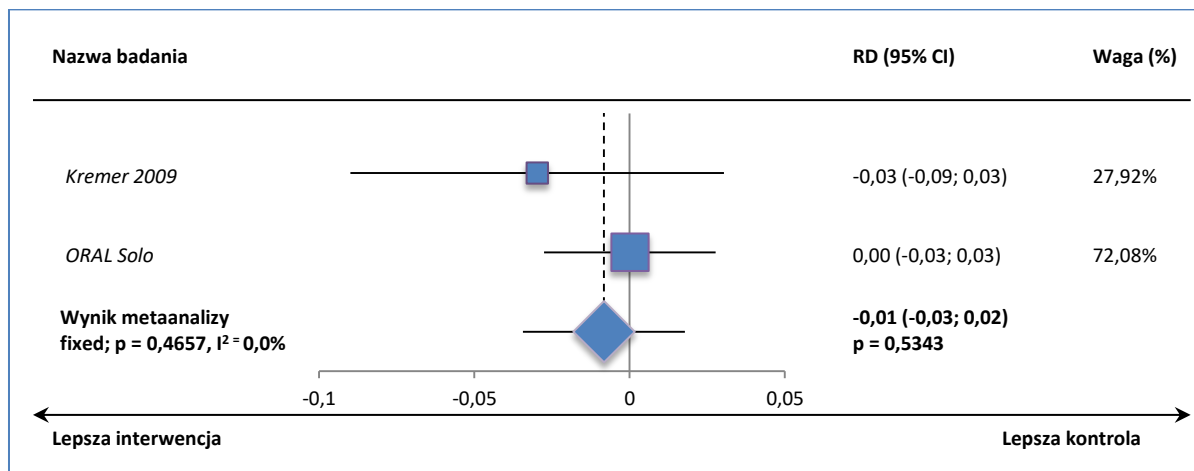
Wykres 145. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



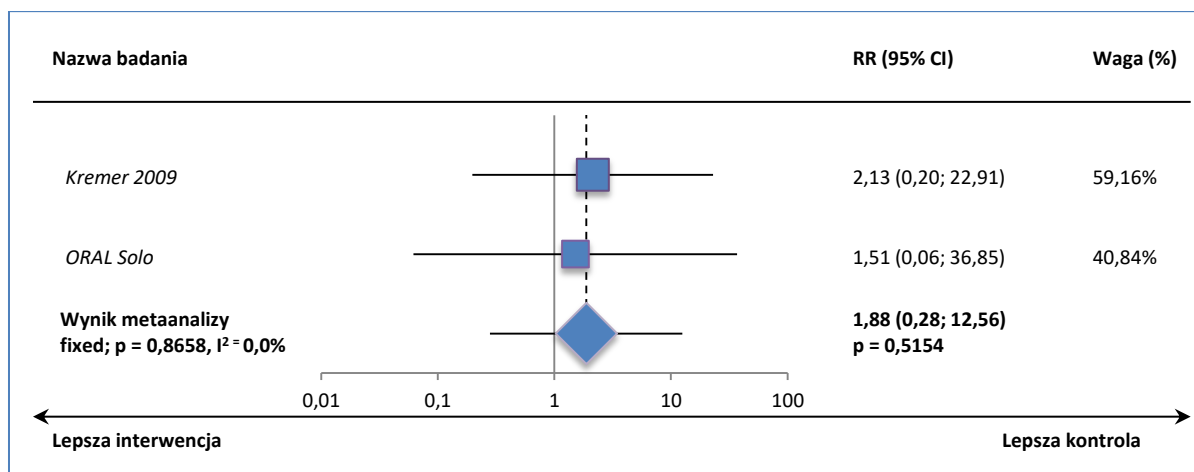
Wykres 146. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedokrwistości; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



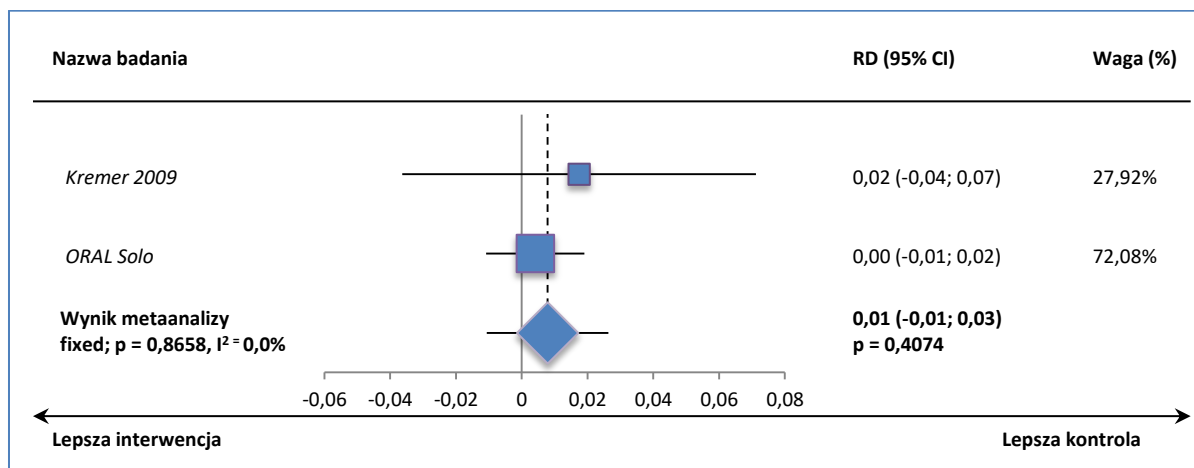
Wykres 147. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia niedokrwistości; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



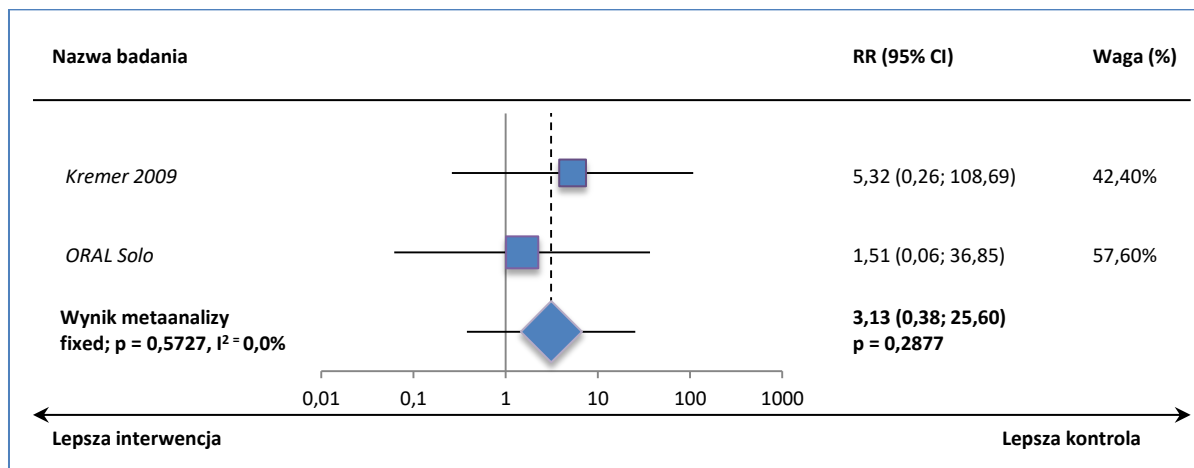
Wykres 148. Metaanaliza ryzyka wystąpienia leukopenii; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



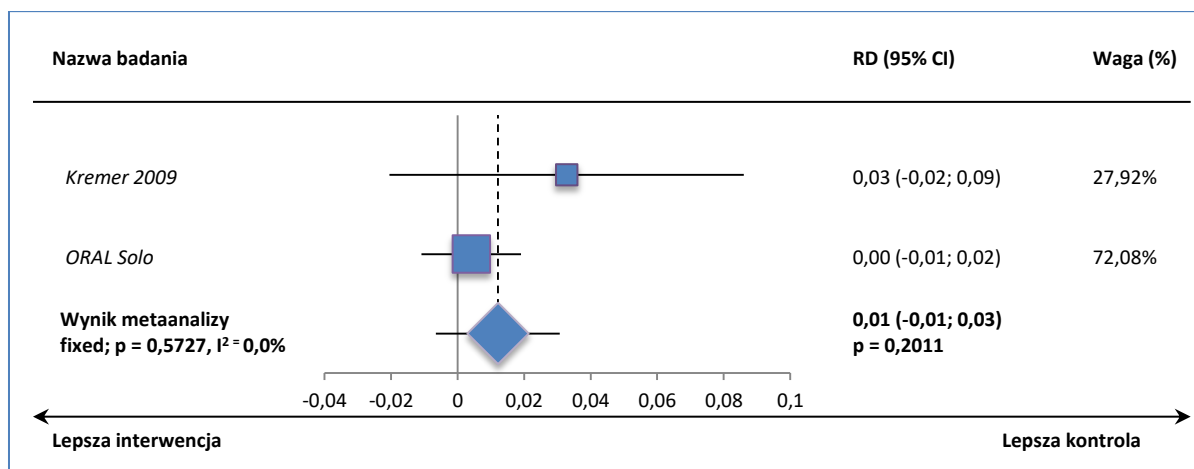
Wykres 149. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia leukopenii; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



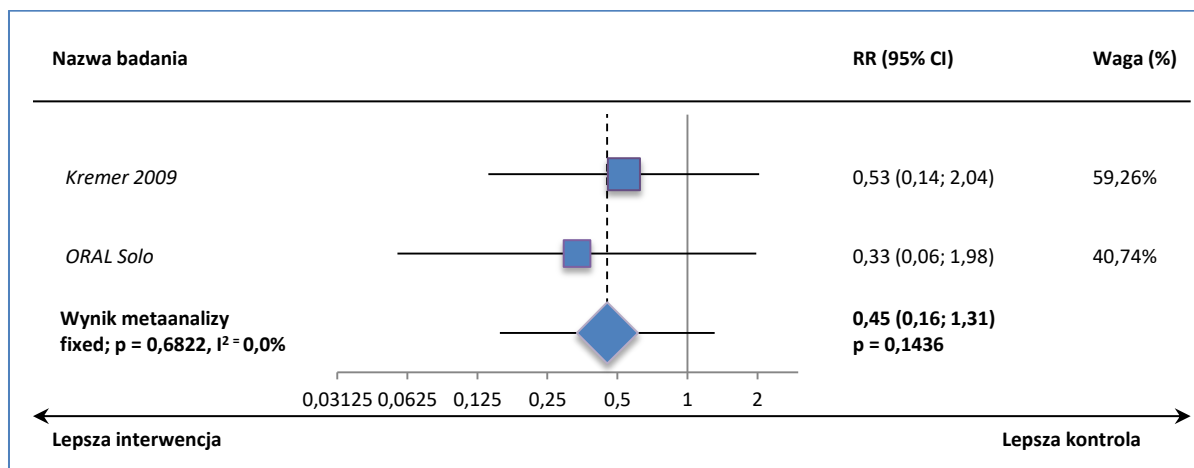
Wykres 150. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipercholesterolemii; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



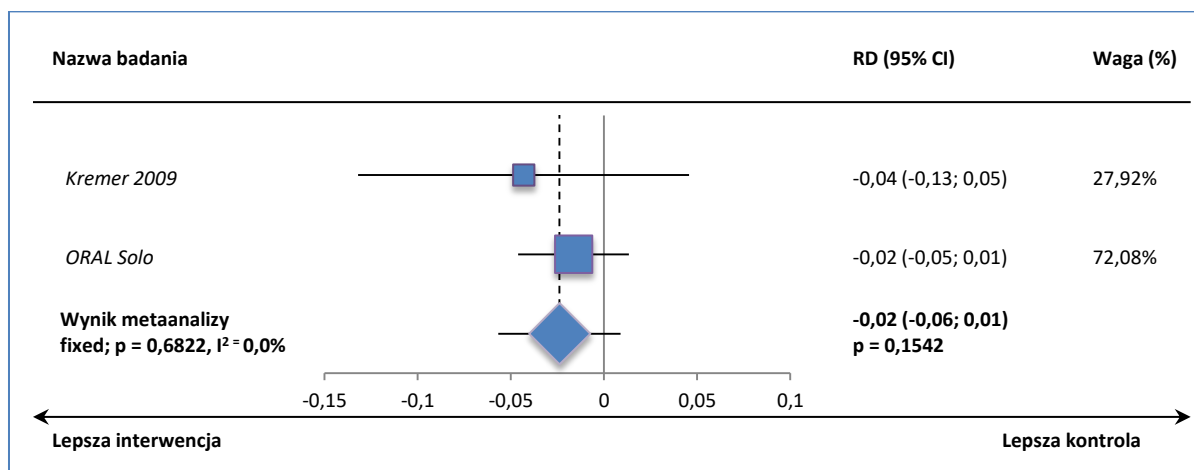
Wykres 151. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hipercholesterolemii; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



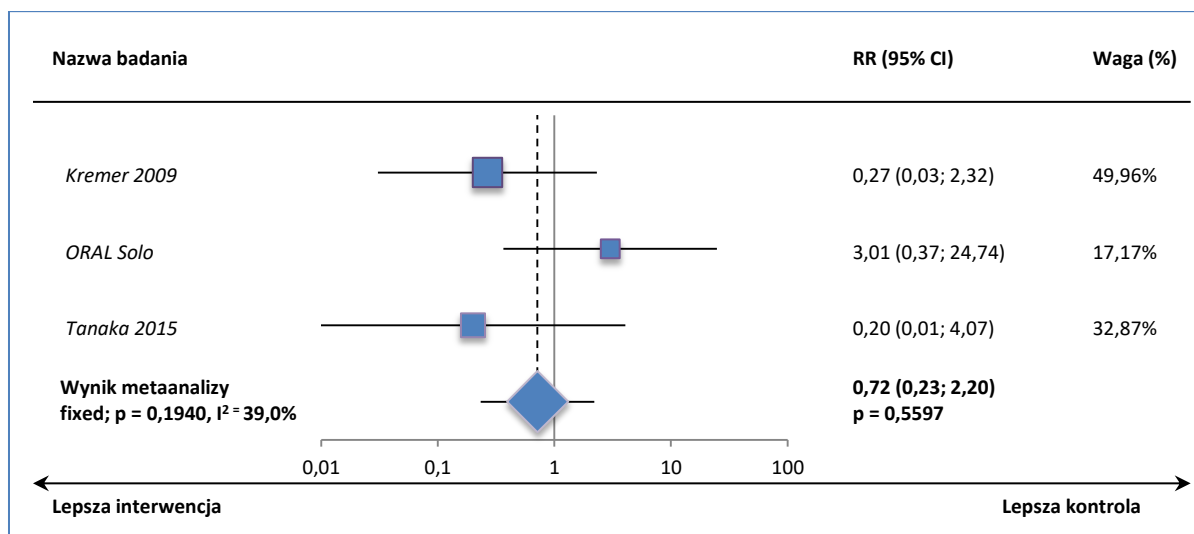
Wykres 152. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



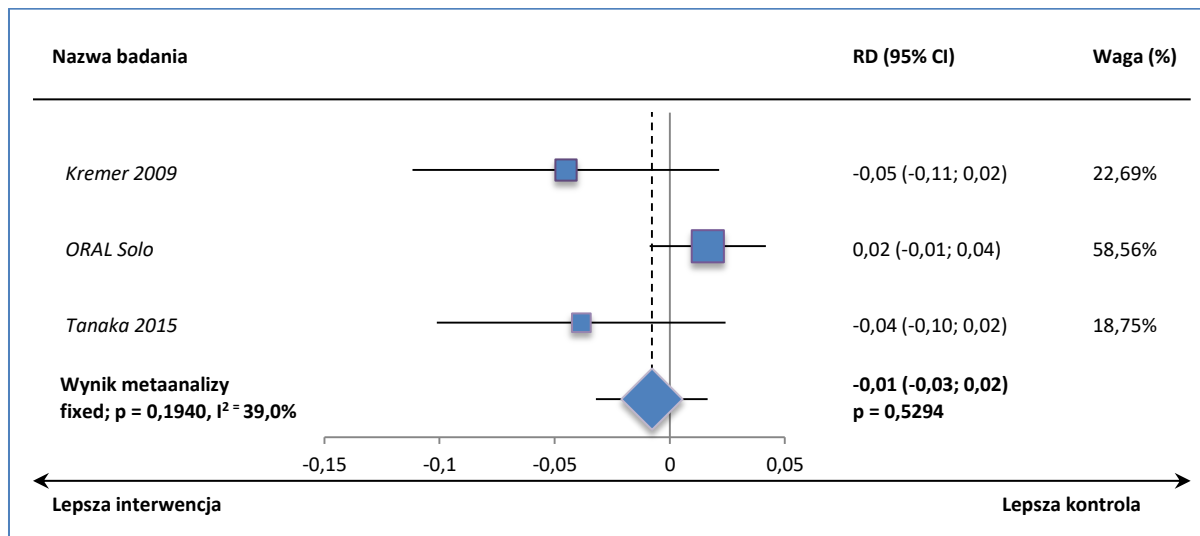
Wykres 153. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.



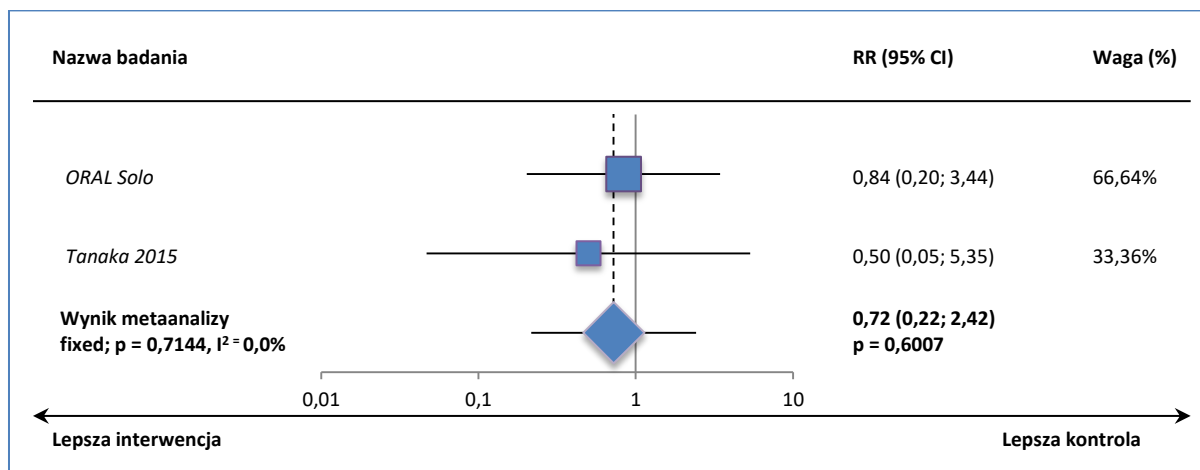
Wykres 154. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pogorszenia reumatoidalnego zapalenia stawów; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo, Tanaka 2015.



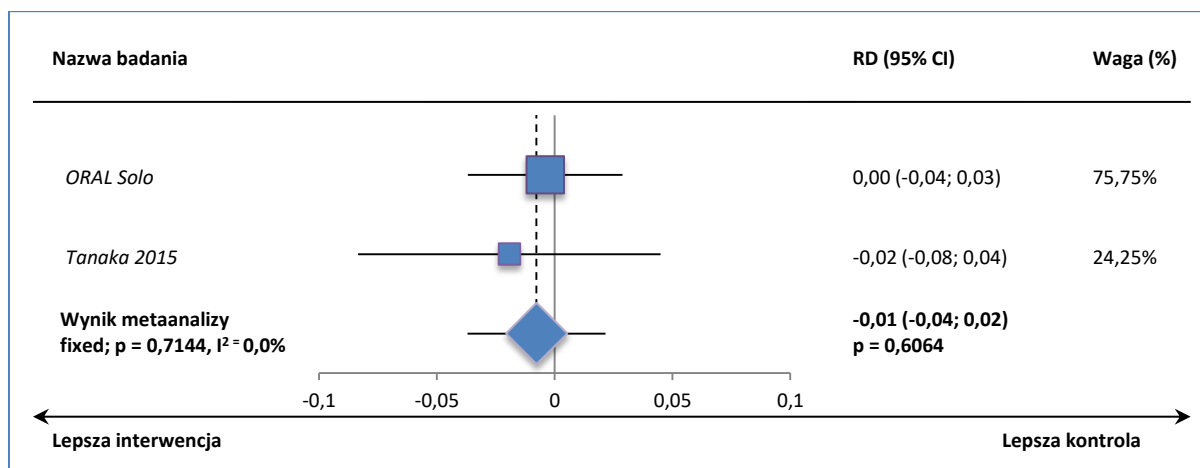
Wykres 155. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia pogorszenia reumatoidalnego zapalenia stawów; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo, Tanaka 2015.



Wykres 156. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapańc; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo, Tanaka 2015.

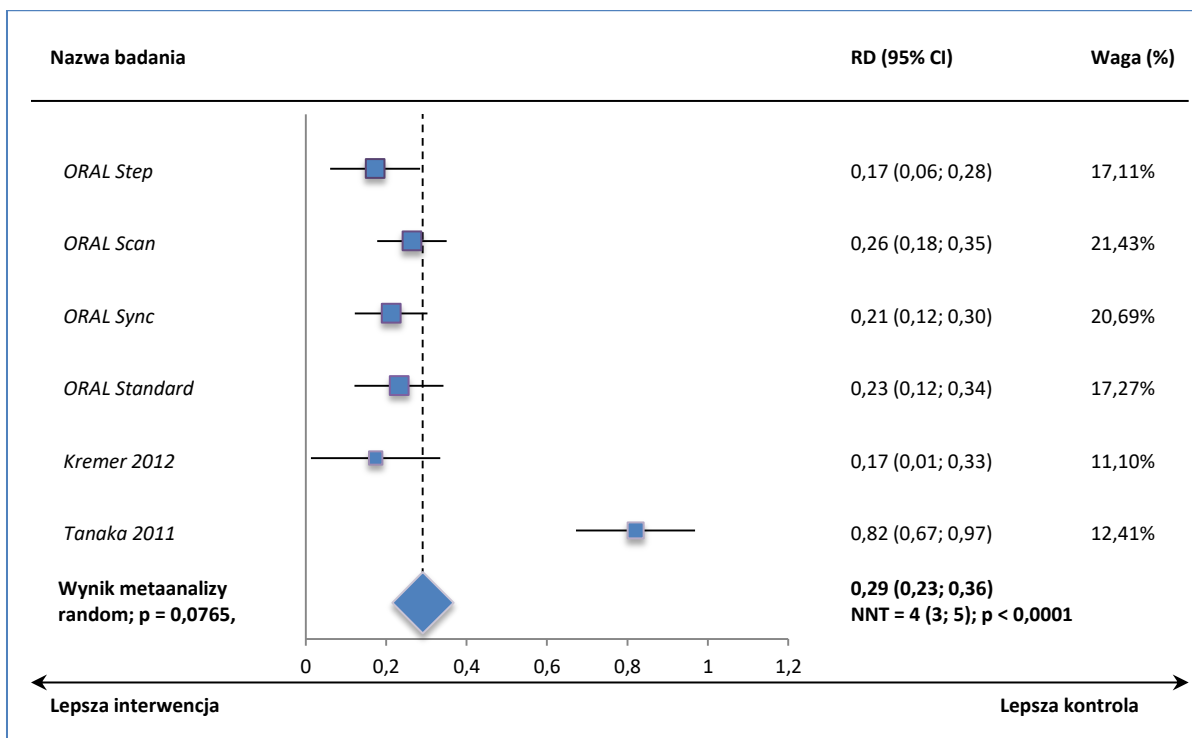


Wykres 157. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapańc; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo, Tanaka 2015.

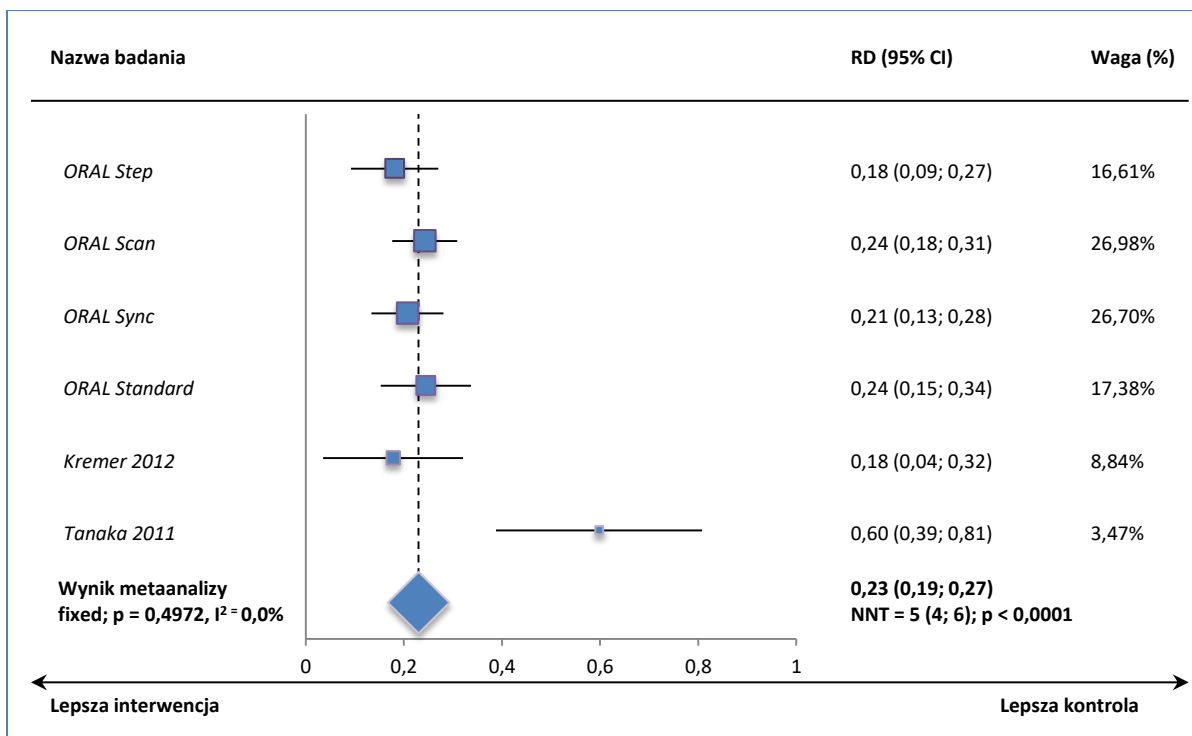


3.2.2. TOFA + MTX vs PBO + MTX

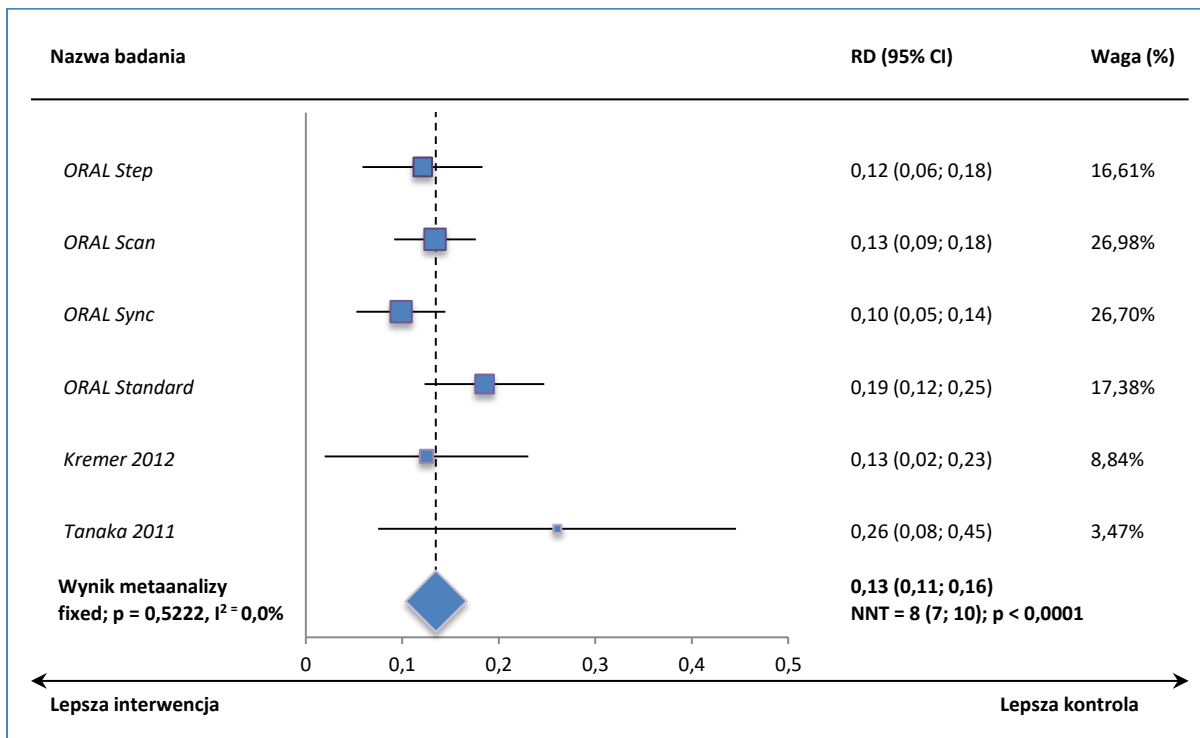
Wykres 160. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania ACR20; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.



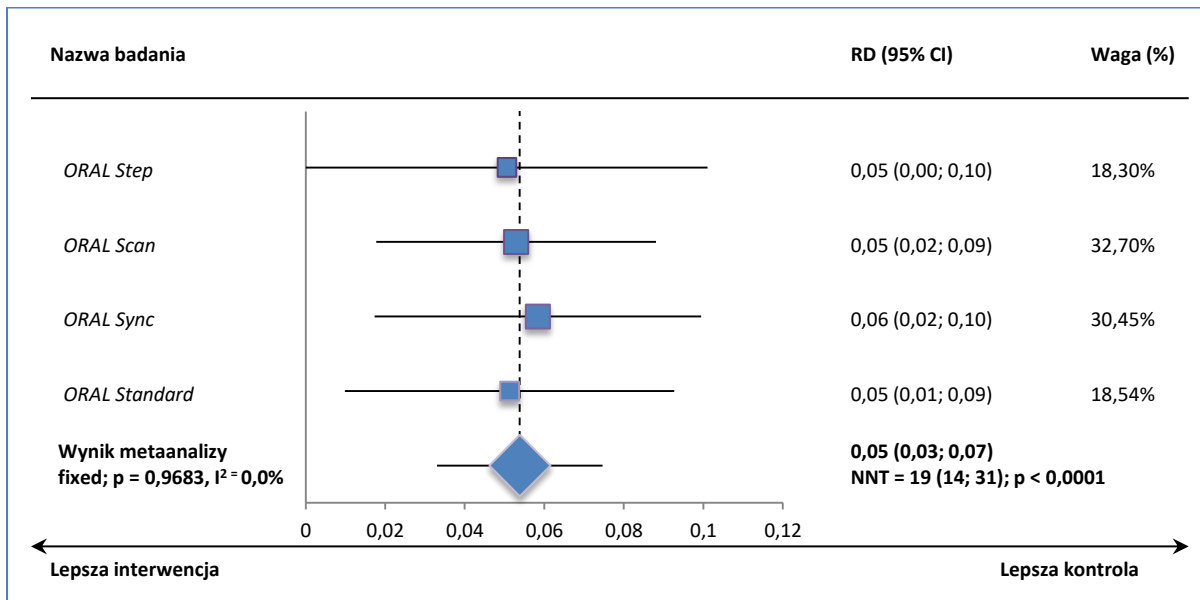
Wykres 161. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania ACR50; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.



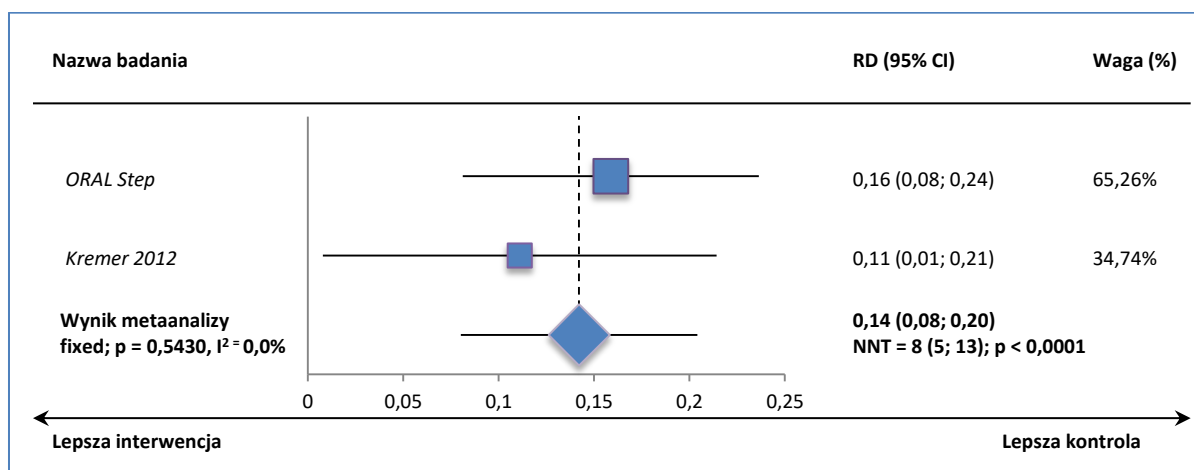
Wykres 162. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania ACR70; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.



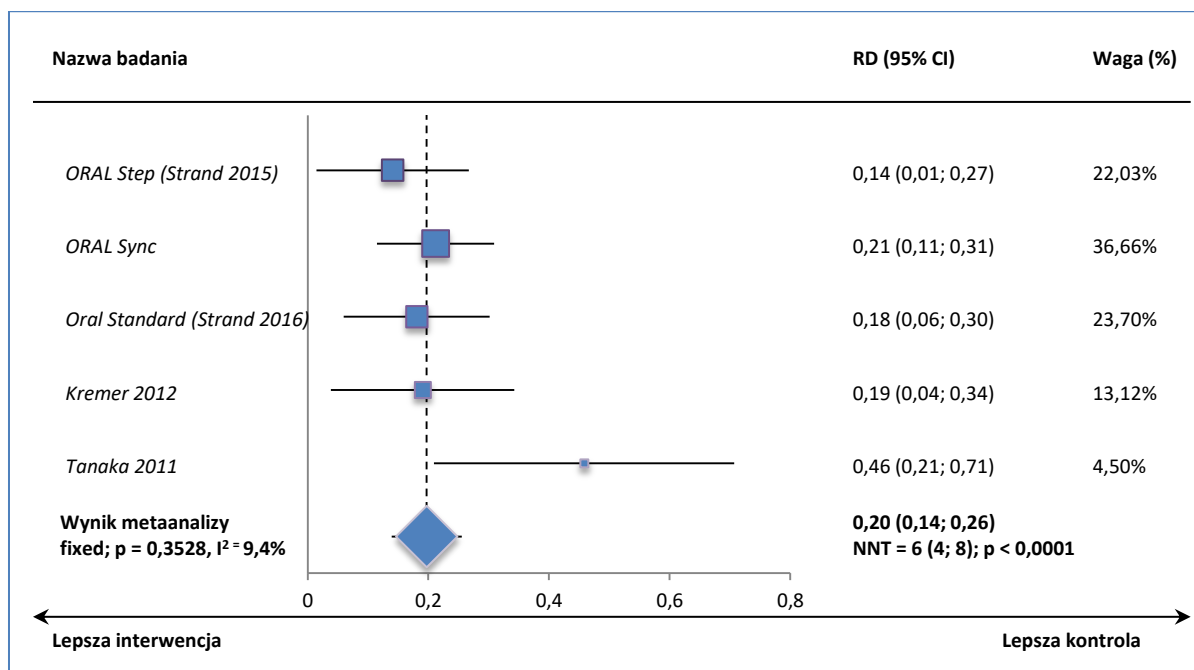
Wykres 163. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania remisji choroby (DAS28[OB] < 2,6 punktu); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync i ORAL Standard.



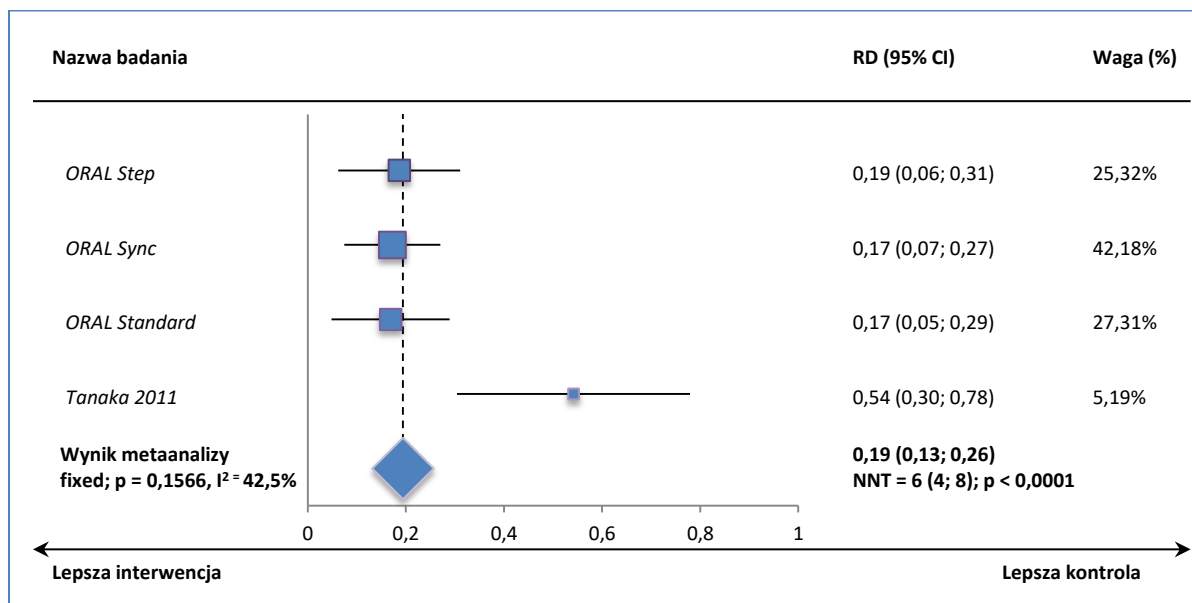
Wykres 164. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania remisji choroby (DAS28[CRP] < 2,6 punktu); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Kremer 2012.



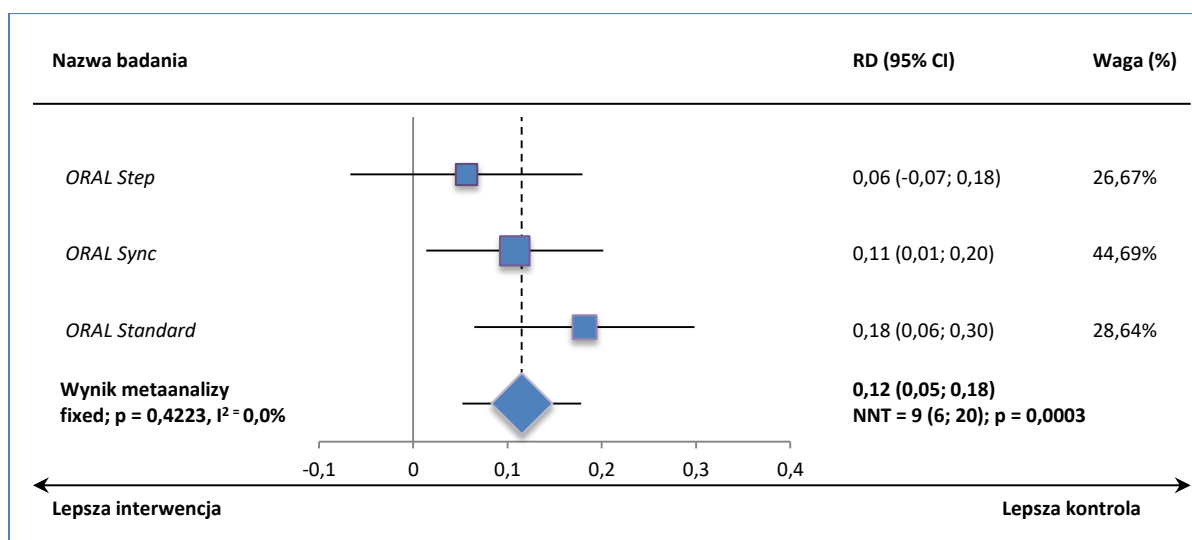
Wykres 165. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI (≥ 0,22 punktu); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012, Tanaka 2011.



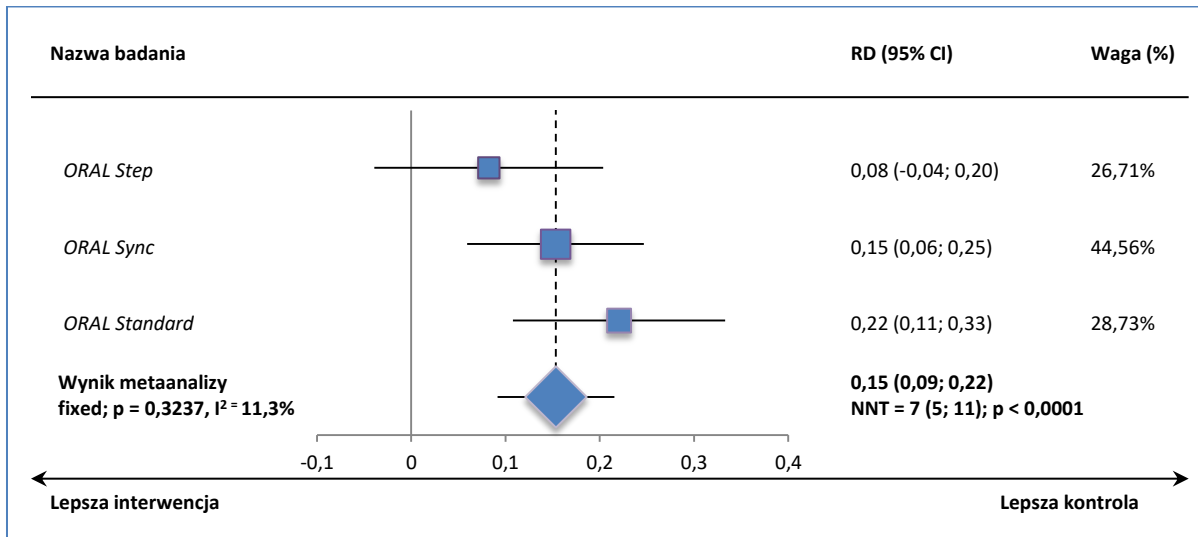
Wykres 166. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – w ocenie funkcjonowania fizycznego ($\geq 2,5$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Tanaka 2011.



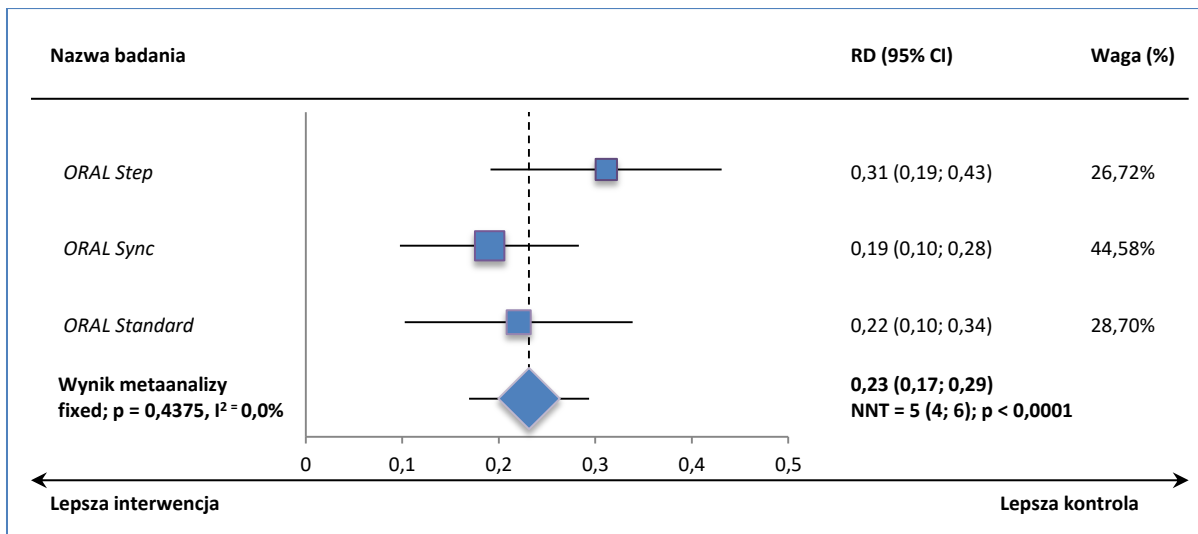
Wykres 167. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



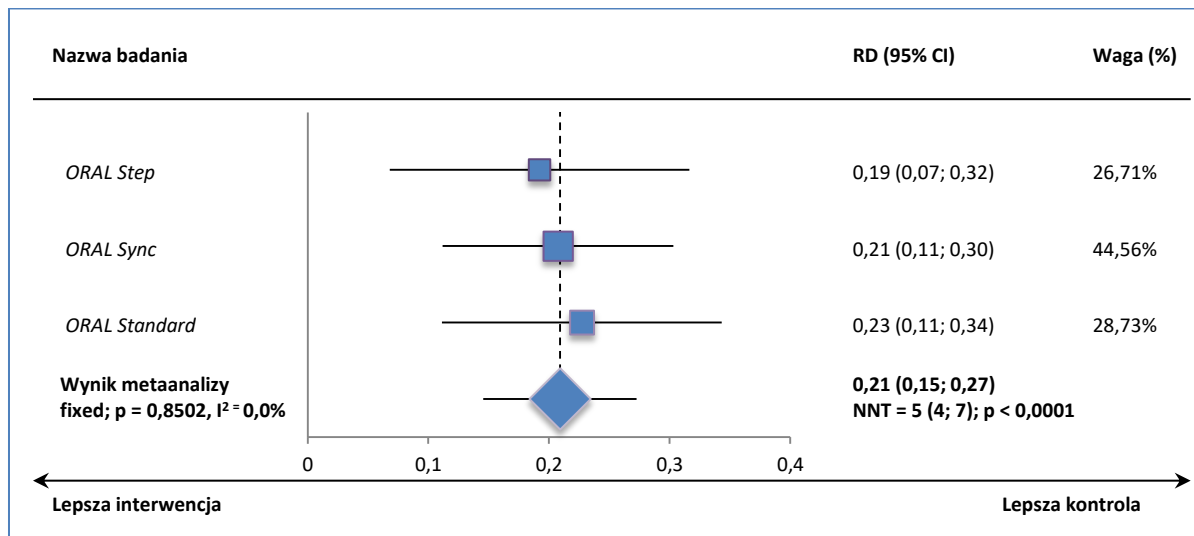
Wykres 168. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



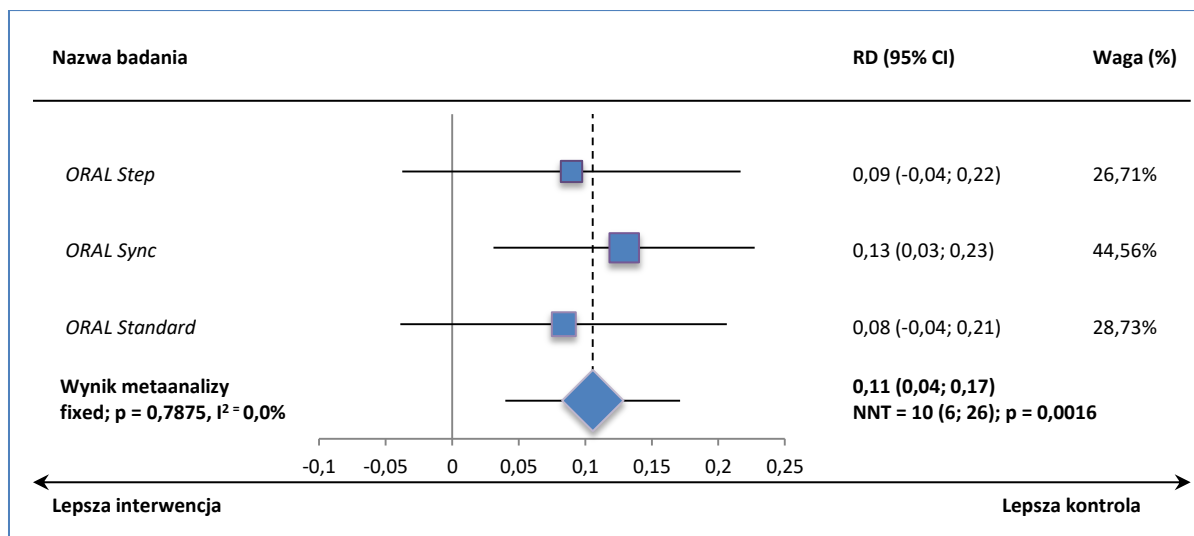
Wykres 169. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena bólu (RP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



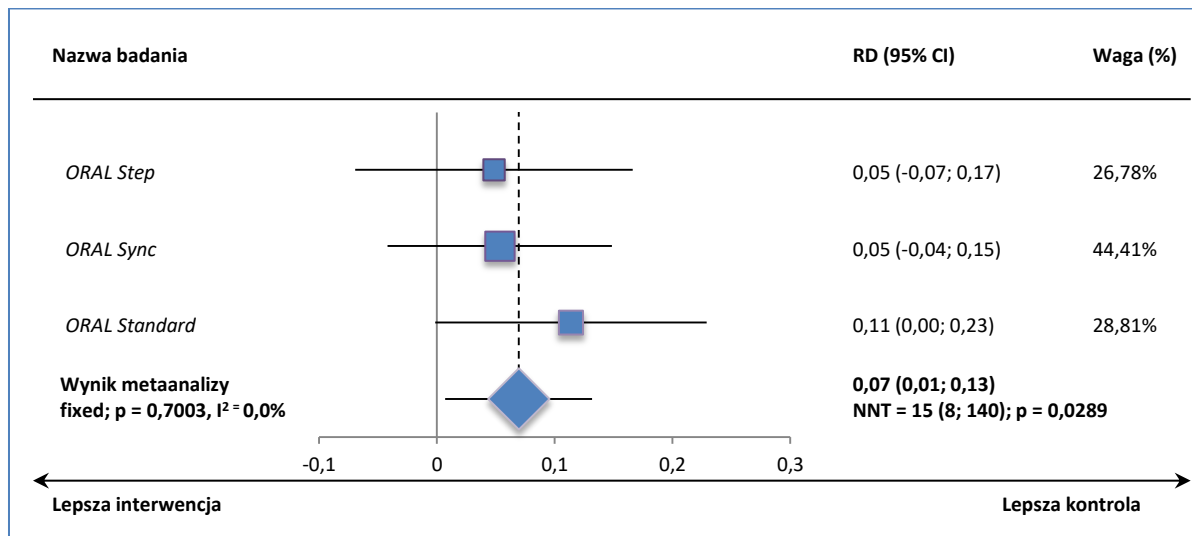
Wykres 172. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena witalności (VT) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



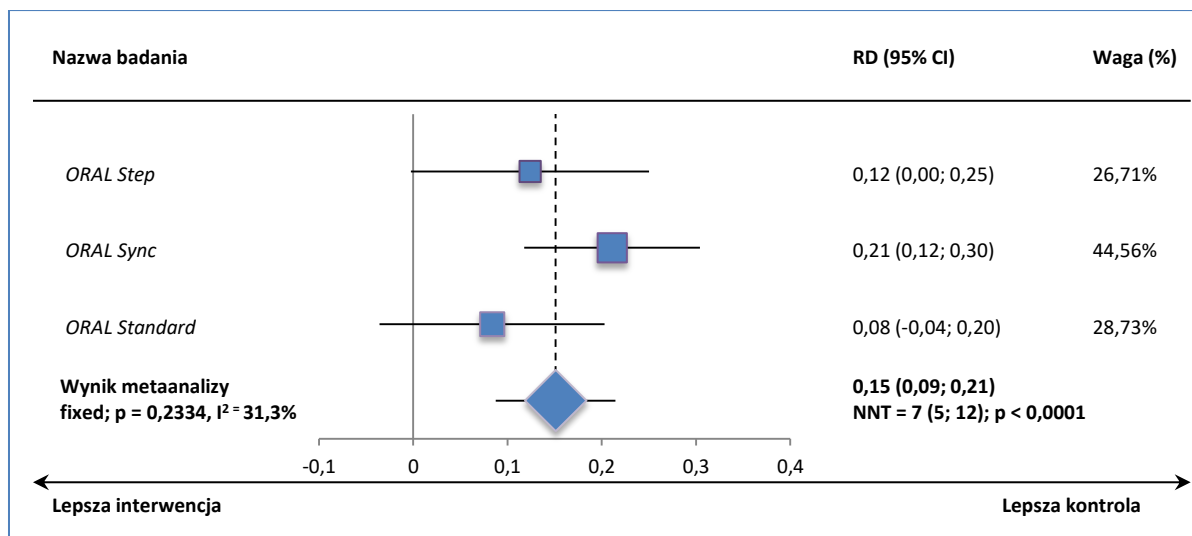
Wykres 173. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena funkcjonowania społecznego (SF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



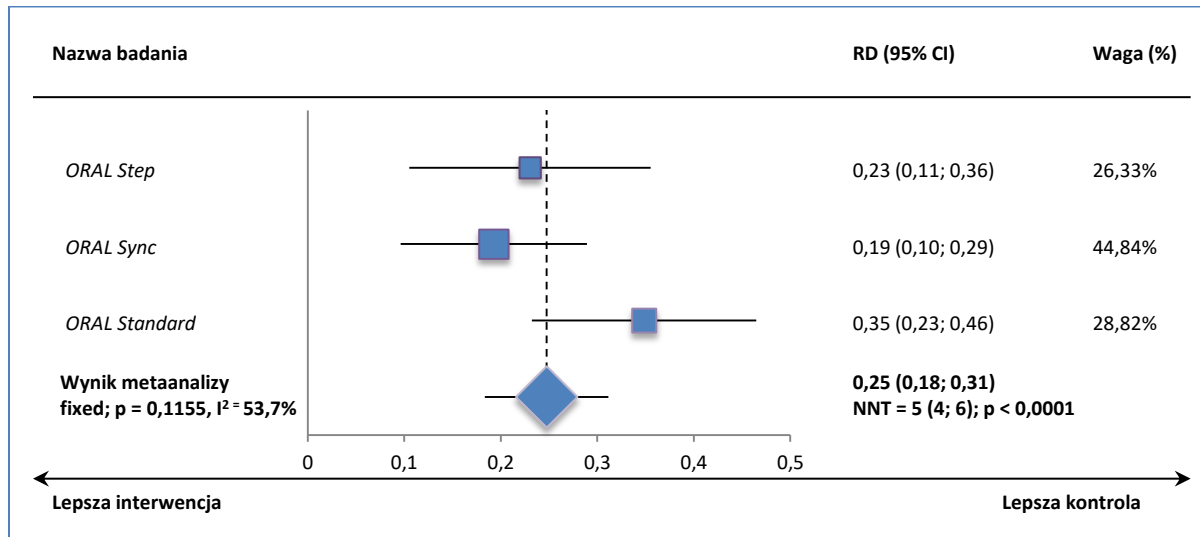
Wykres 174. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



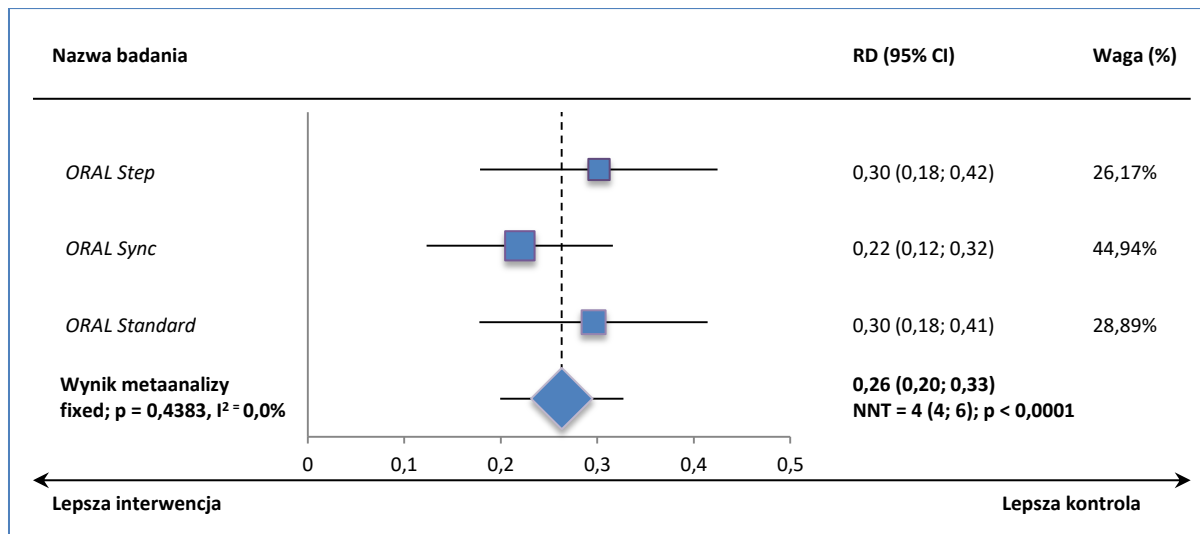
Wykres 175. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena zdrowia psychicznego (MH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



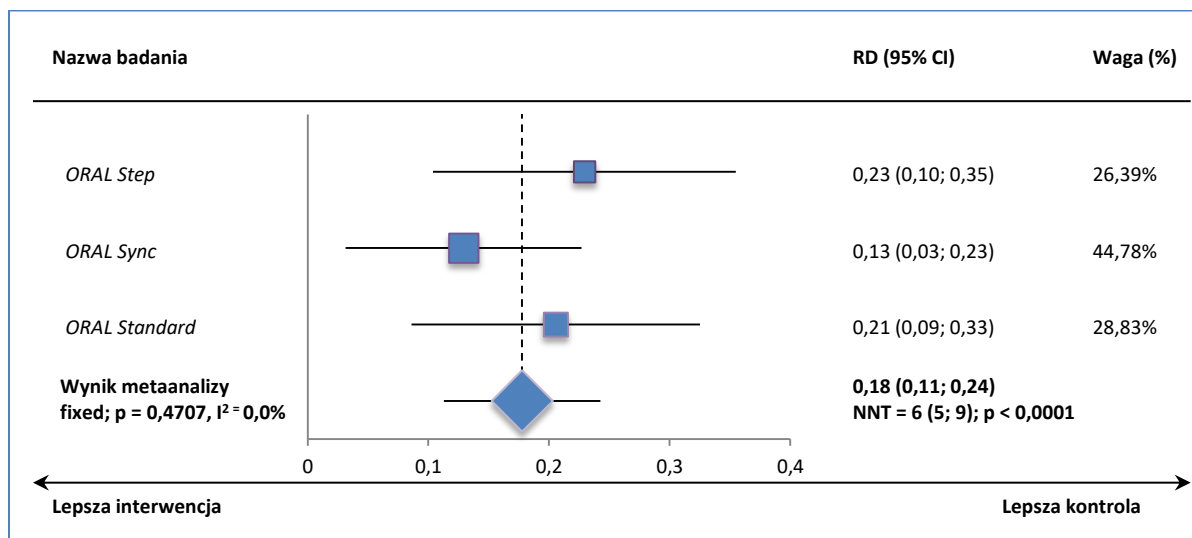
Wykres 176. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w ocenie pacjenta w zmniejszeniu aktywności choroby (PtGA – VAS 100 mm) (≥ -10 mm); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



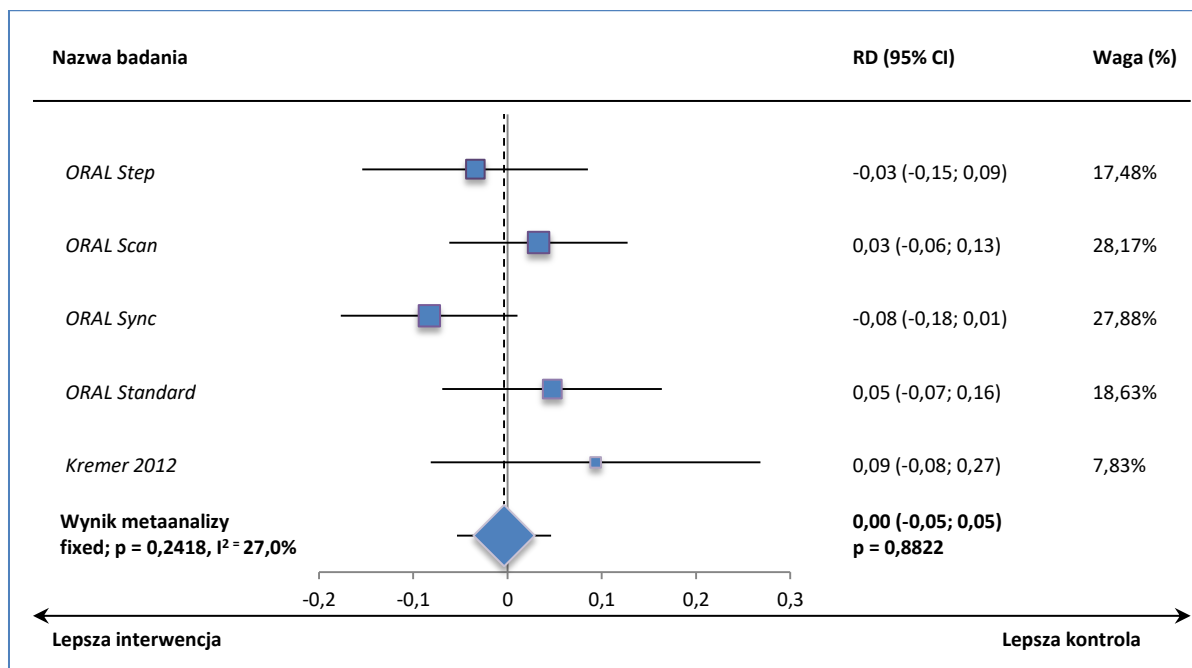
Wykres 177. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w ocenie zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych (Pain – VAS 100 mm) (≥ -10 mm); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



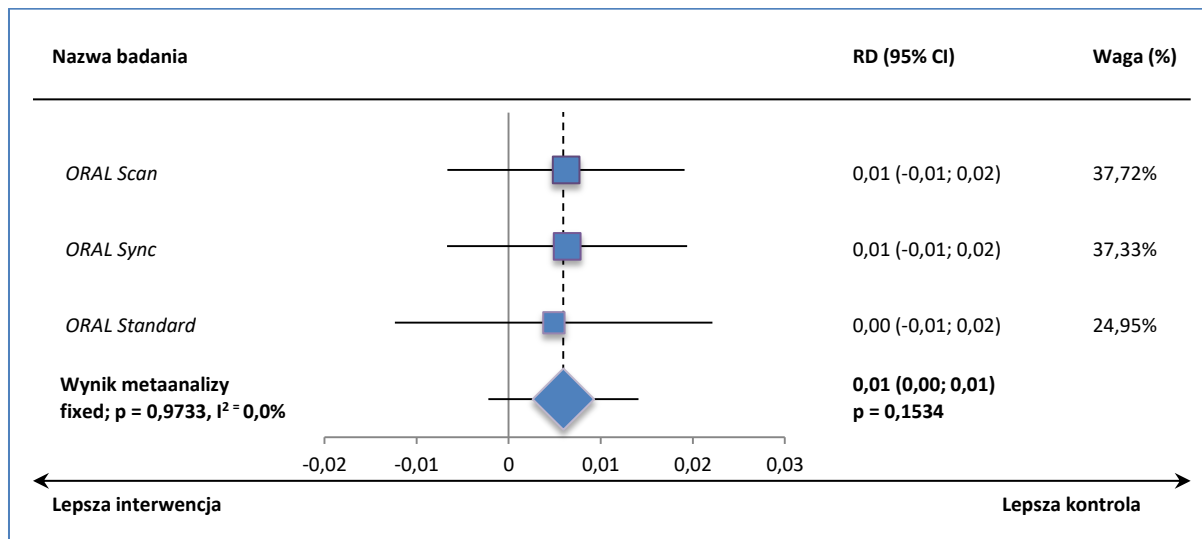
Wykres 178. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w ocenie zmniejszenia nasilenia zmęczenia (FACIT-F) (≥ 4 pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.



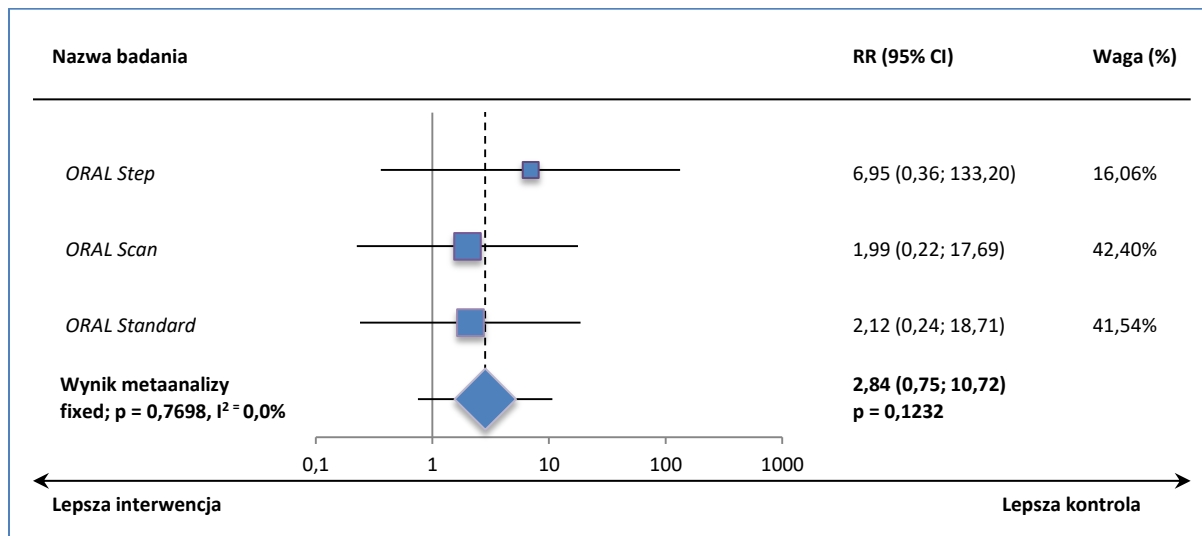
Wykres 179. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs ogółem; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard i Kremer 2012.



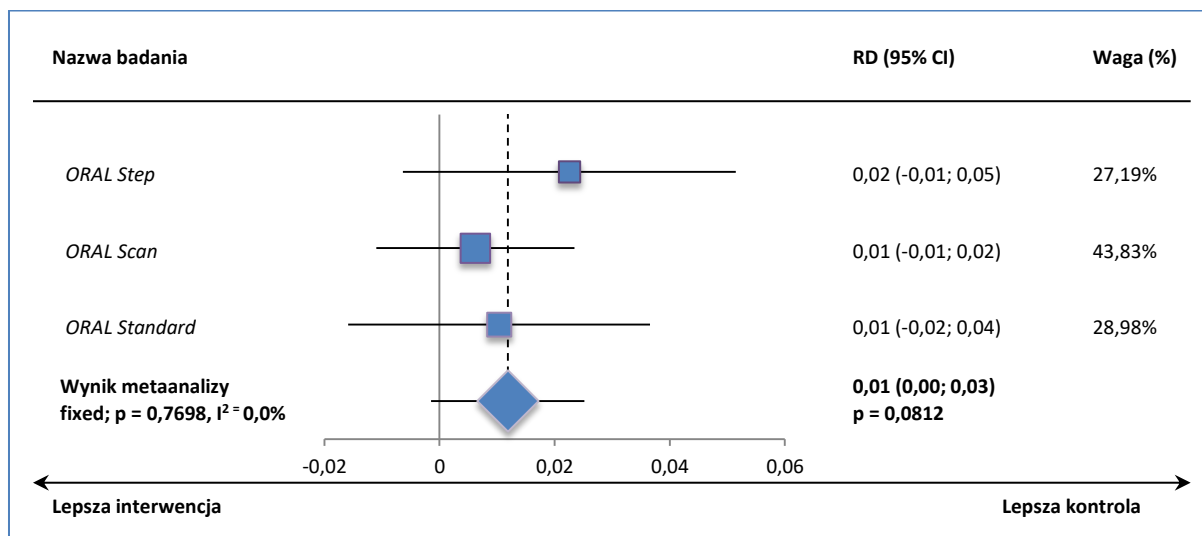
Wykres 182. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zgonu; TOFA + MTX vs PBO + MTX; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Scan, ORAL Sync i ORAL Standard.



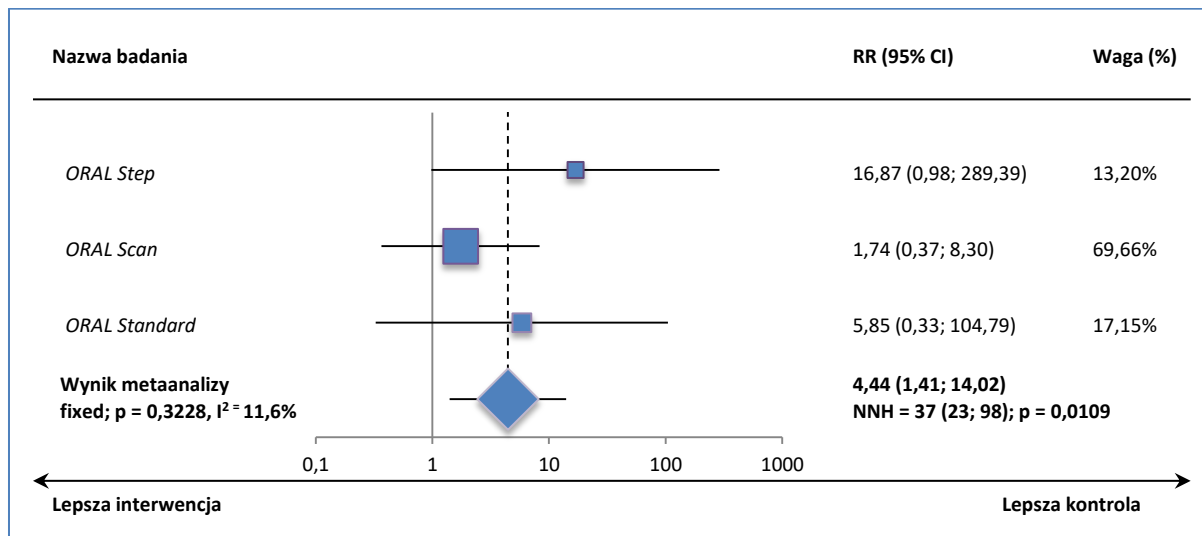
Wykres 183. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu górnej części brzucha; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



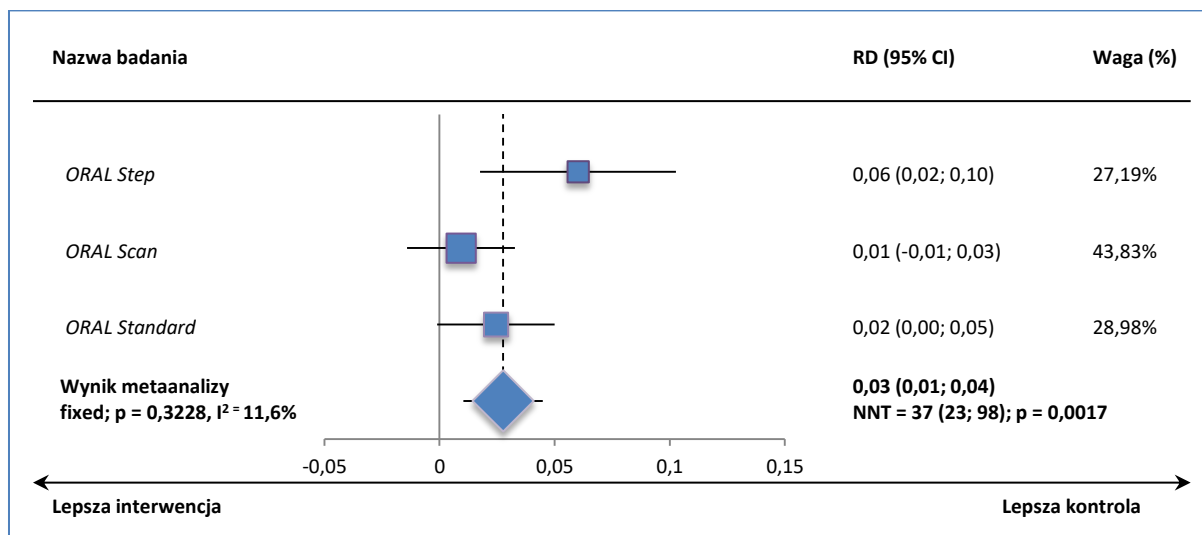
Wykres 184. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu górnej części brzucha; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



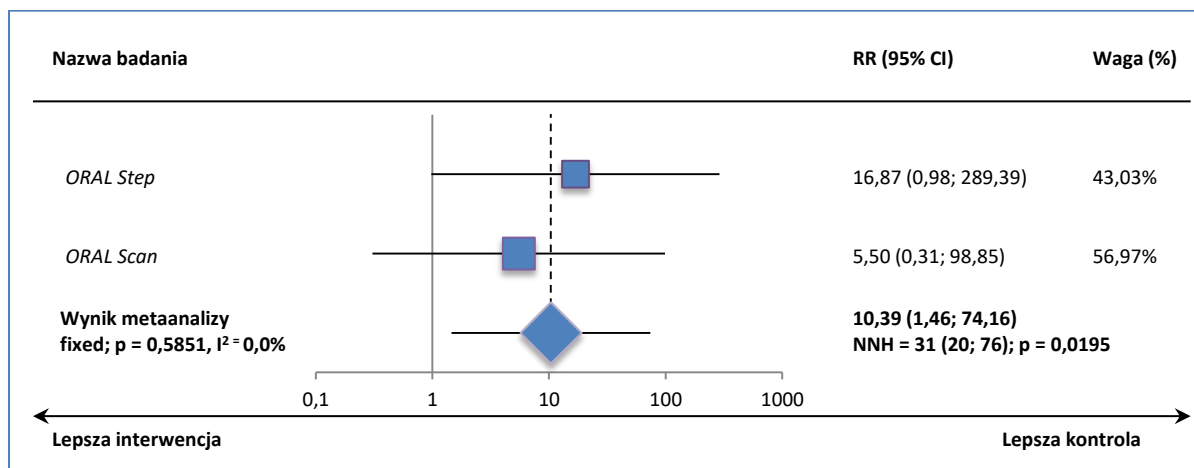
Wykres 185. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



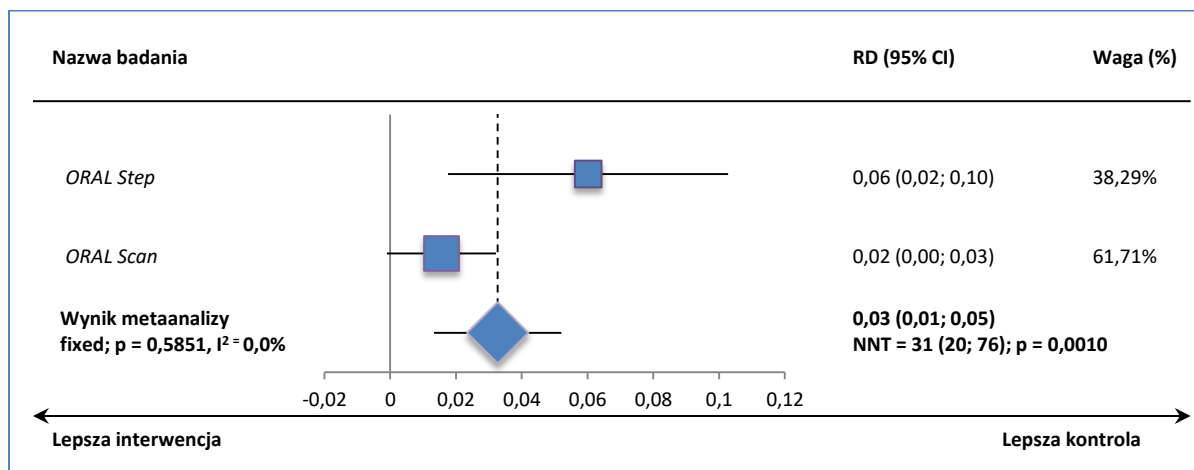
Wykres 186. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia biegunki; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



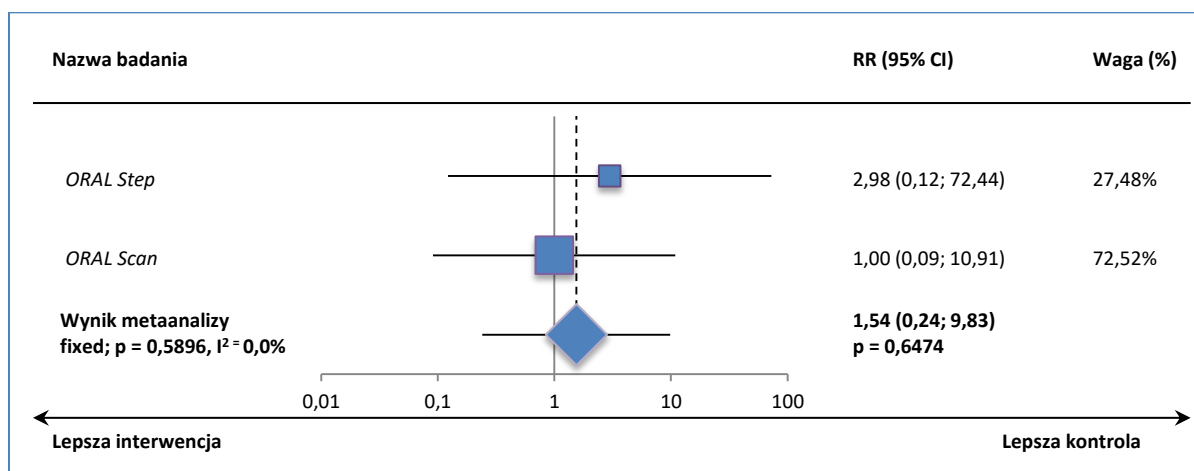
Wykres 187. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.



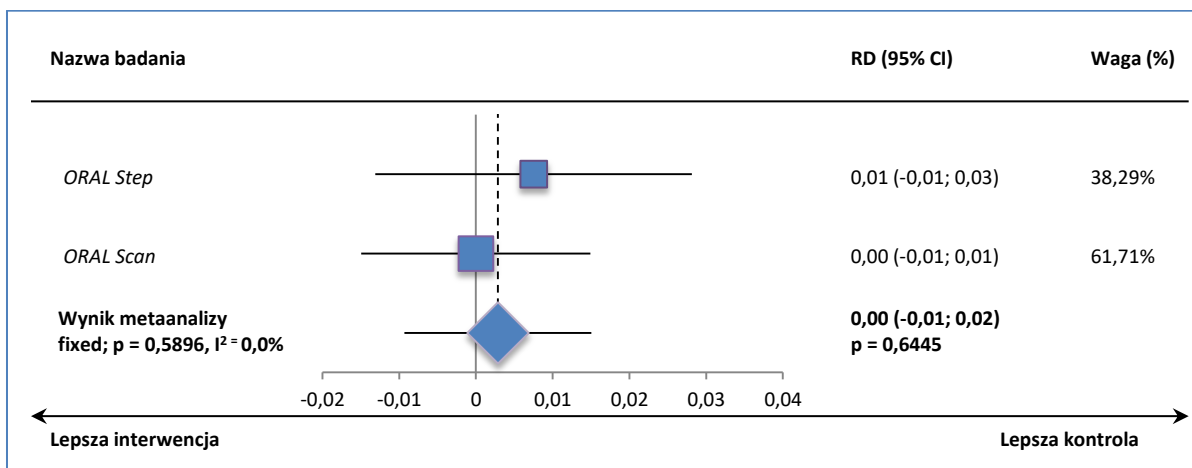
Wykres 188. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zaparcia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.



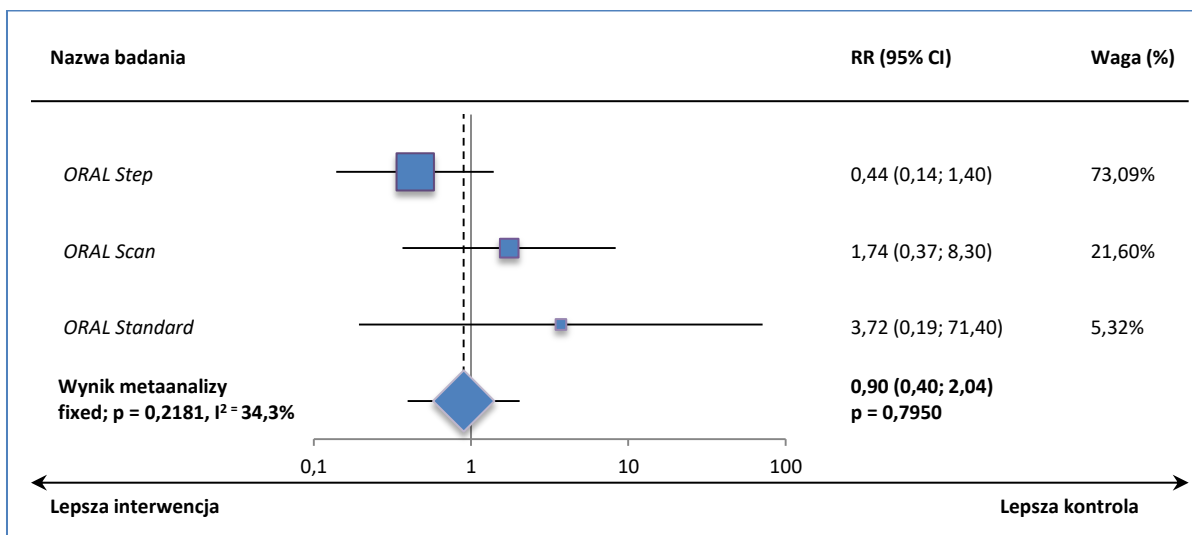
Wykres 189. Metaanaliza ryzyka wystąpienia owrzodzenia jamy ustnej; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.



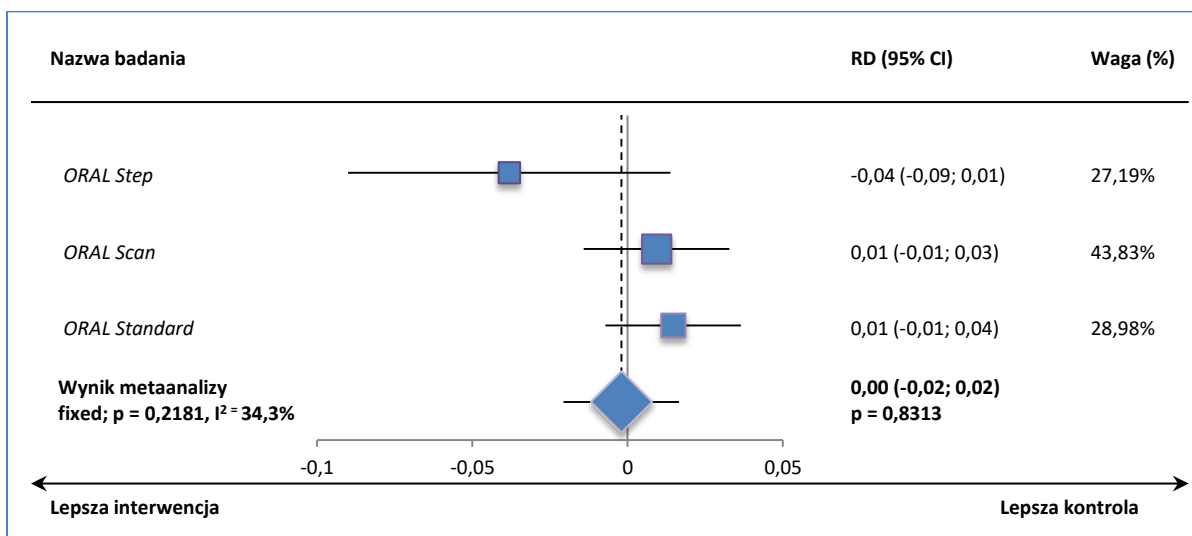
Wykres 190. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia owrzodzenia jamy ustnej; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.



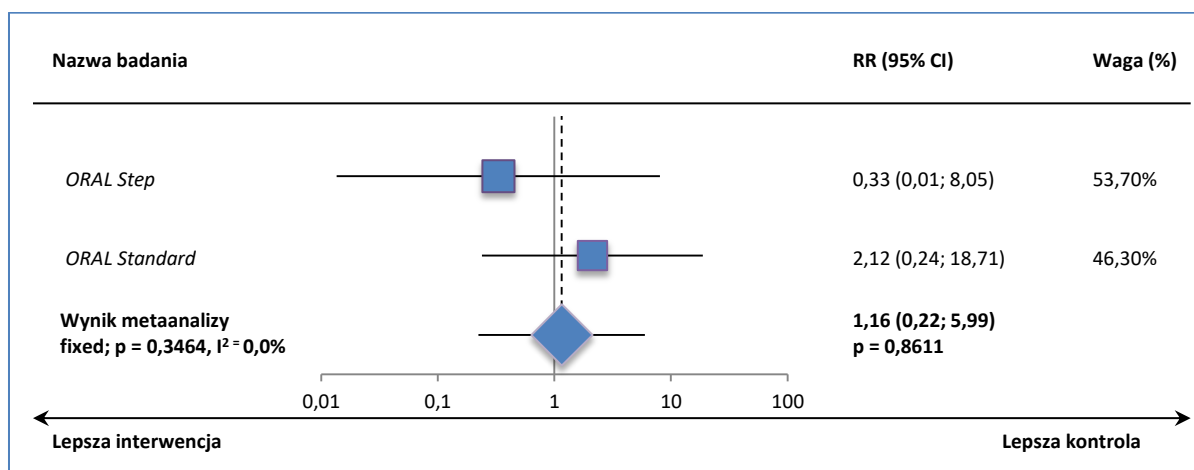
Wykres 191. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



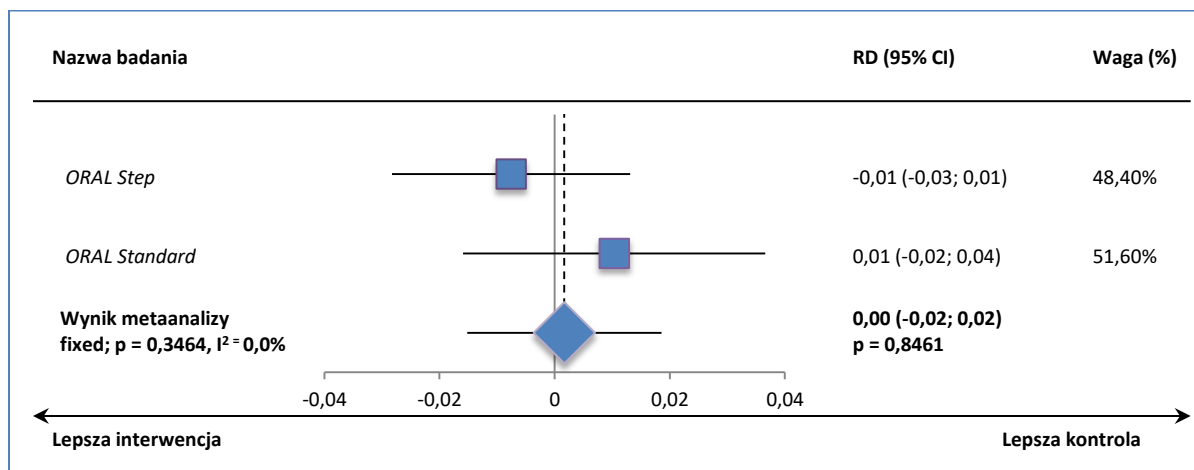
Wykres 192. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



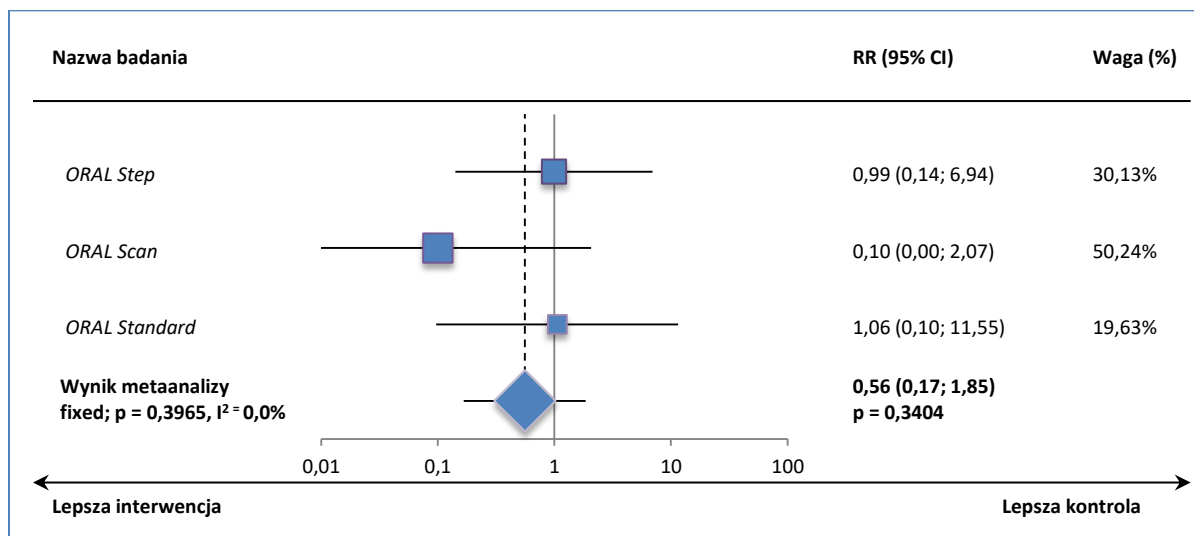
Wykres 193. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; TOFA + MTX vs MTX; badania ORAL Step i ORAL Standard.



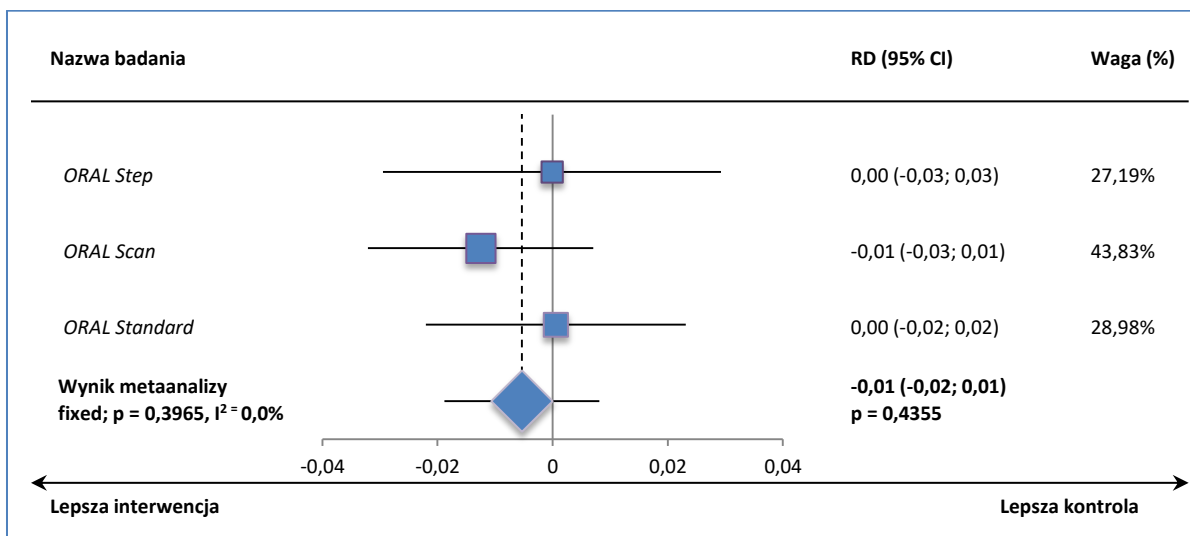
Wykres 194. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia wymiotów; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Standard.



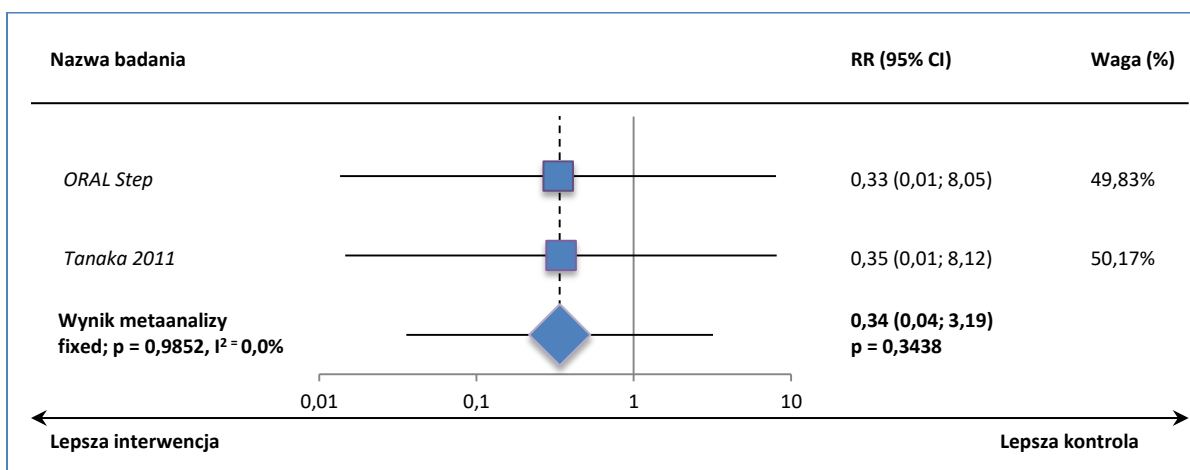
Wykres 195. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



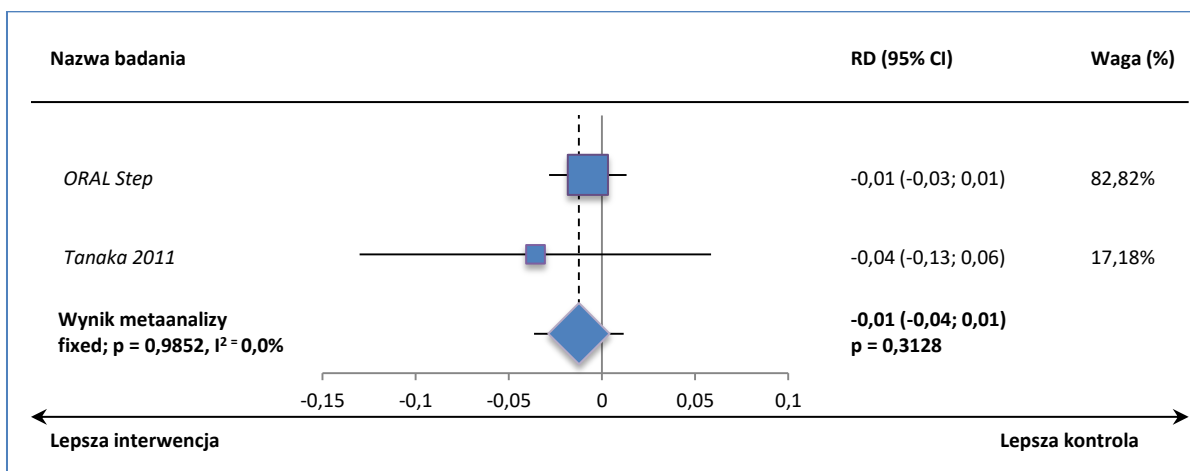
Wykres 196. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



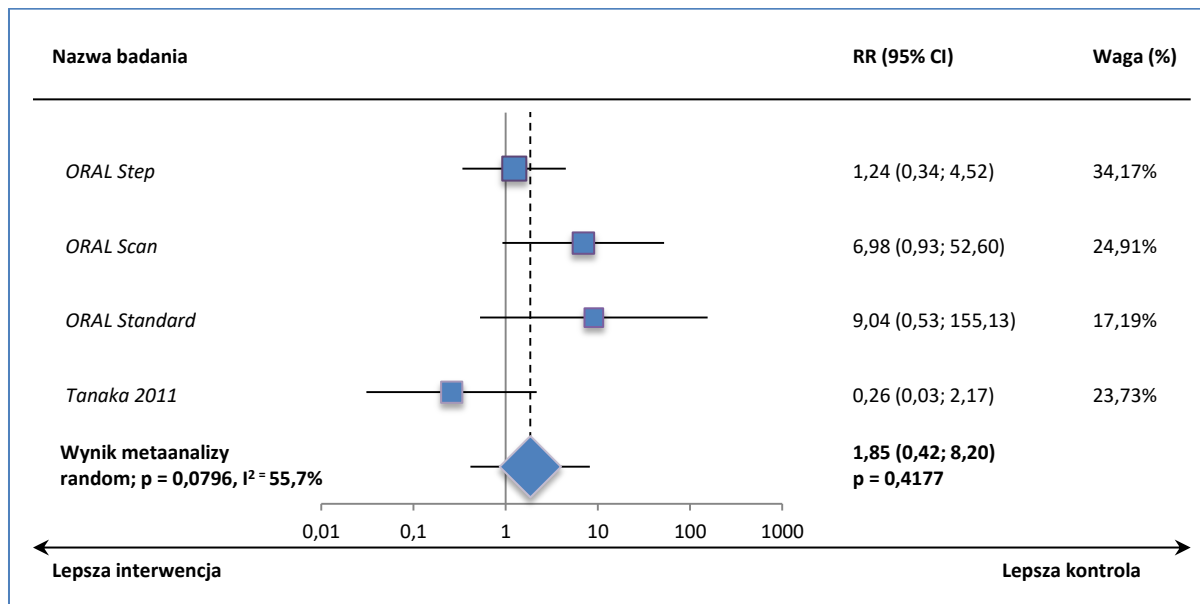
Wykres 197. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nieżytu żołądka i jelit; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Tanaka 2011.



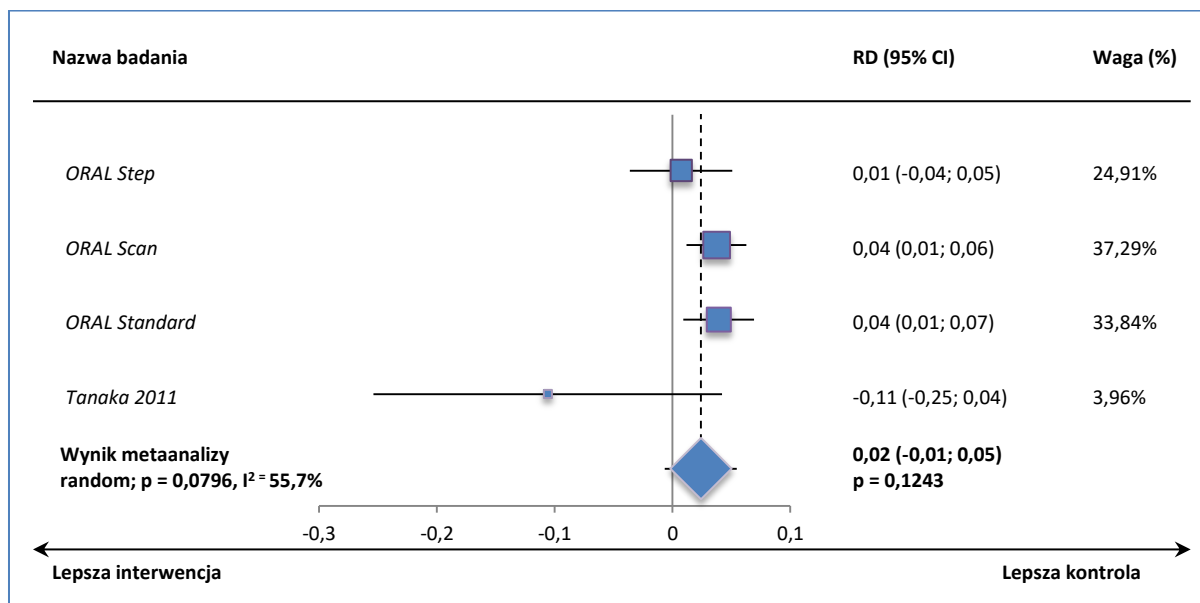
Wykres 198. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nieżytu żołądka i jelit; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Tanaka 2011.



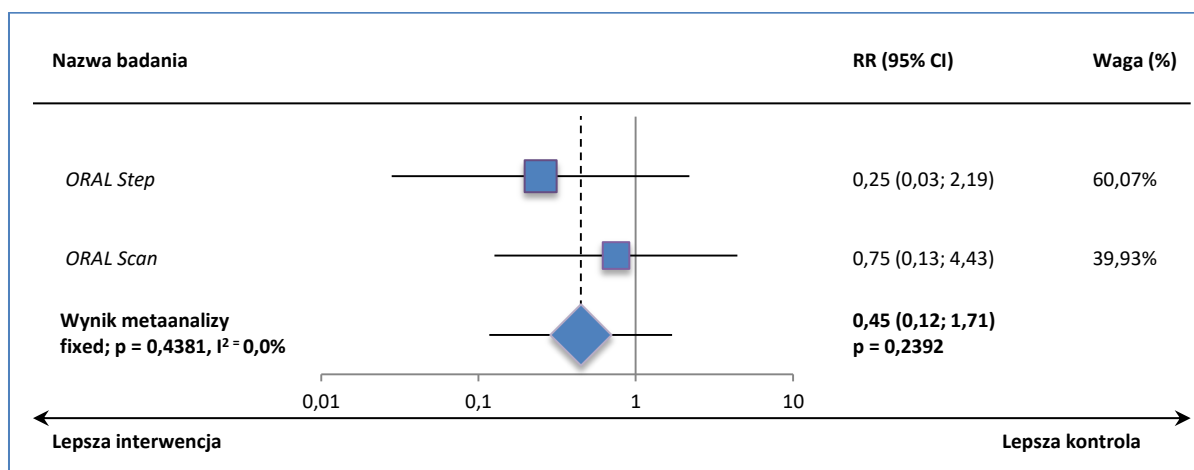
Wykres 199. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Standard i Tanaka 2011.



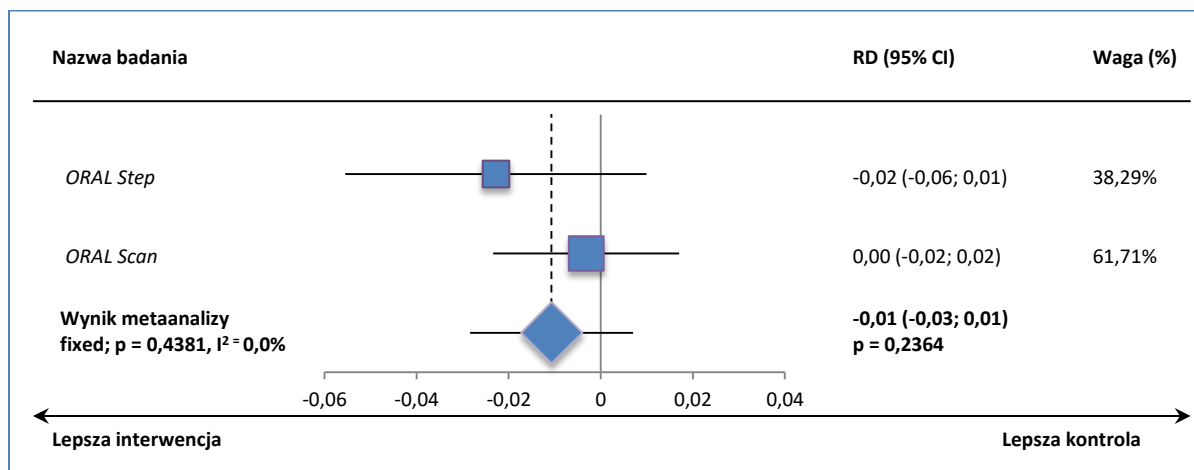
Wykres 200. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Standard i Tanaka 2011.



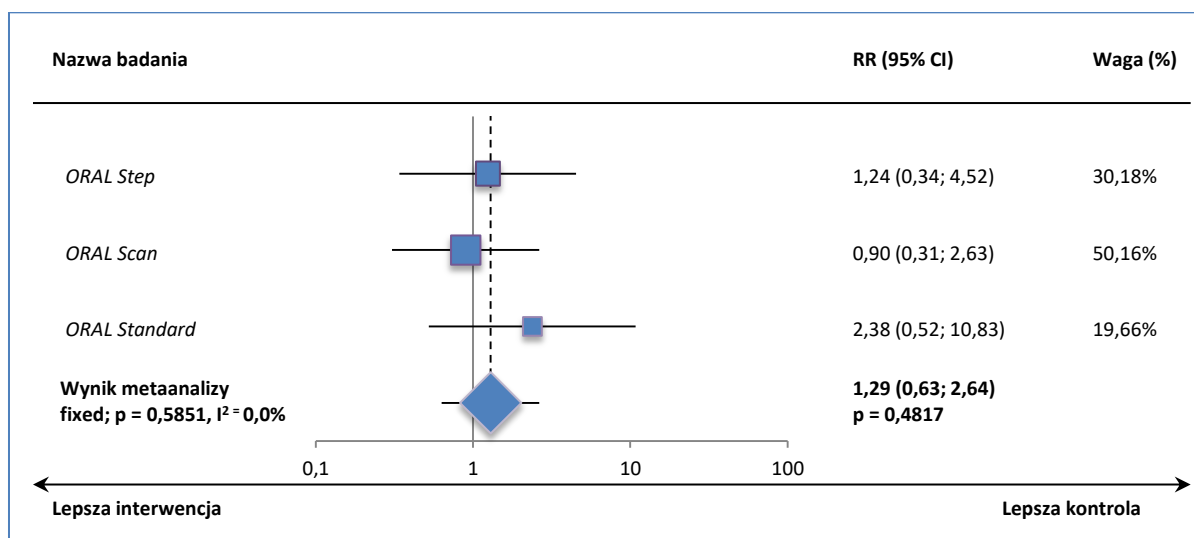
Wykres 201. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Tanaka 2011.



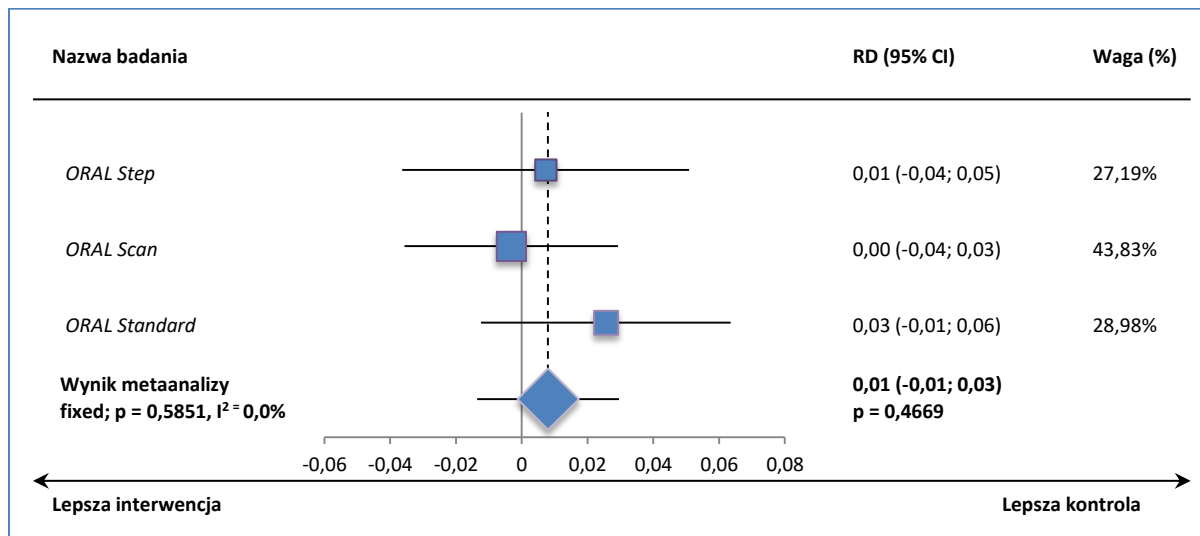
Wykres 202. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Tanaka 2011.



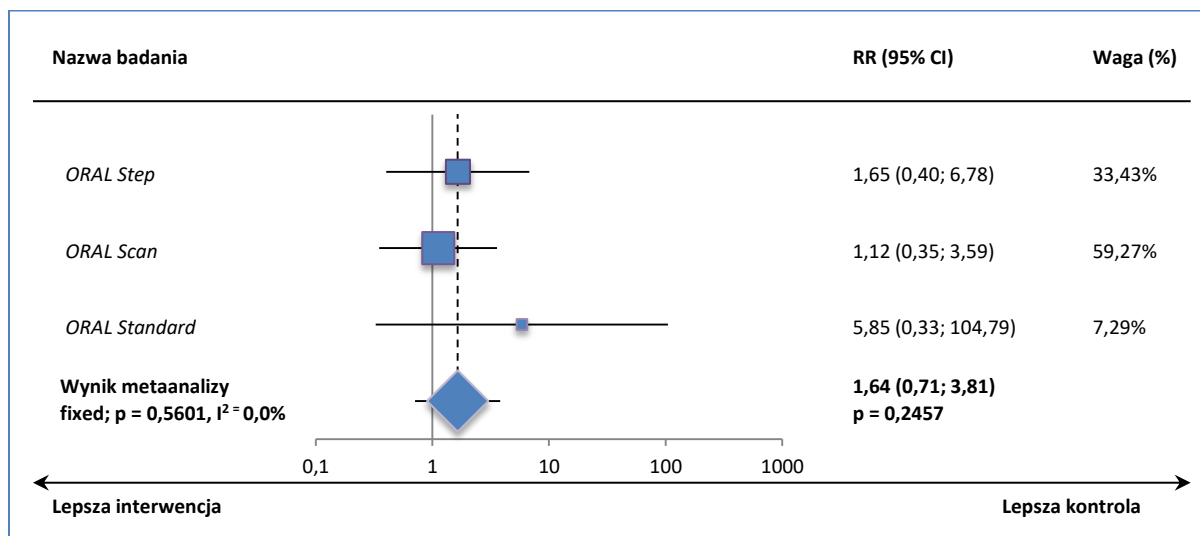
Wykres 203. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



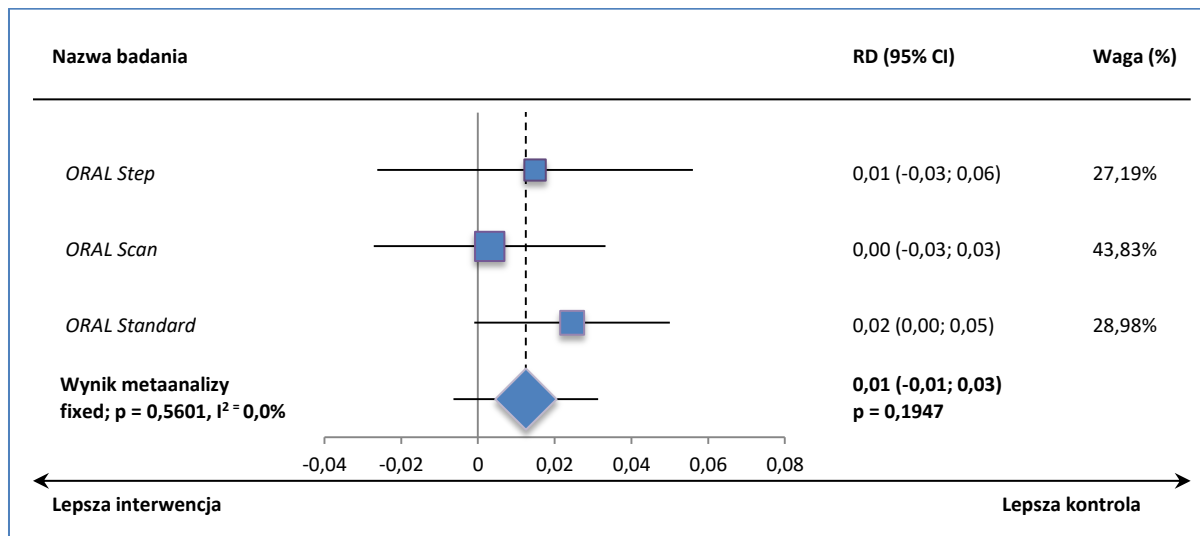
Wykres 204. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



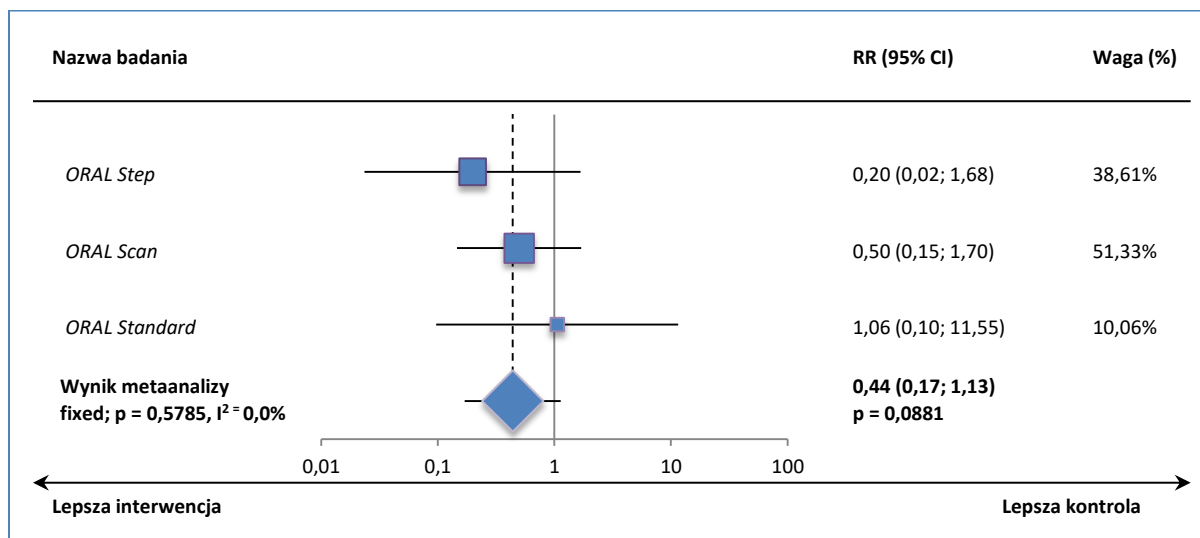
Wykres 205. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



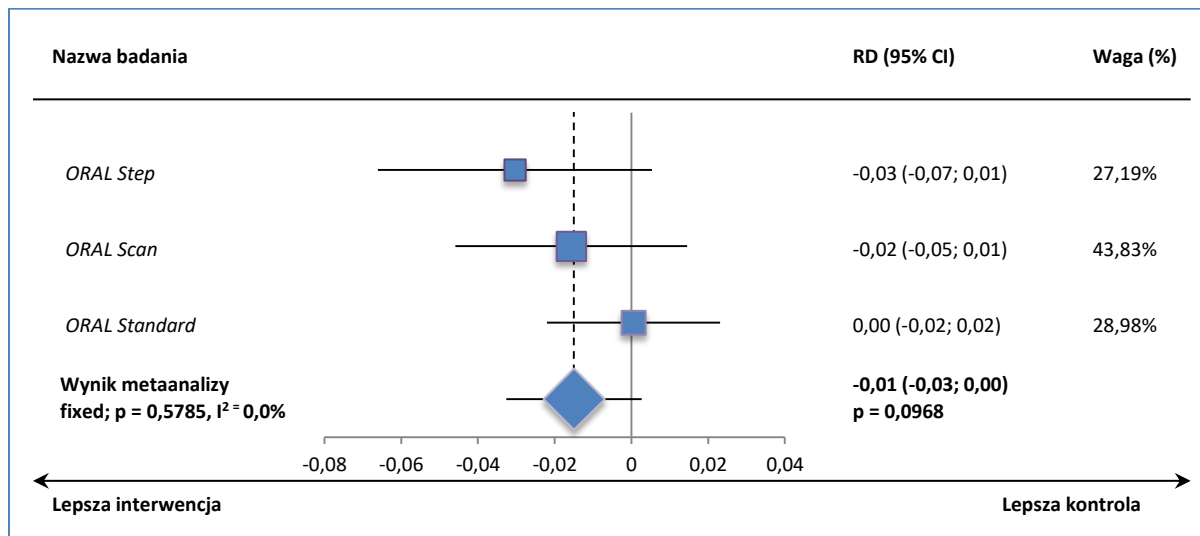
Wykres 206. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



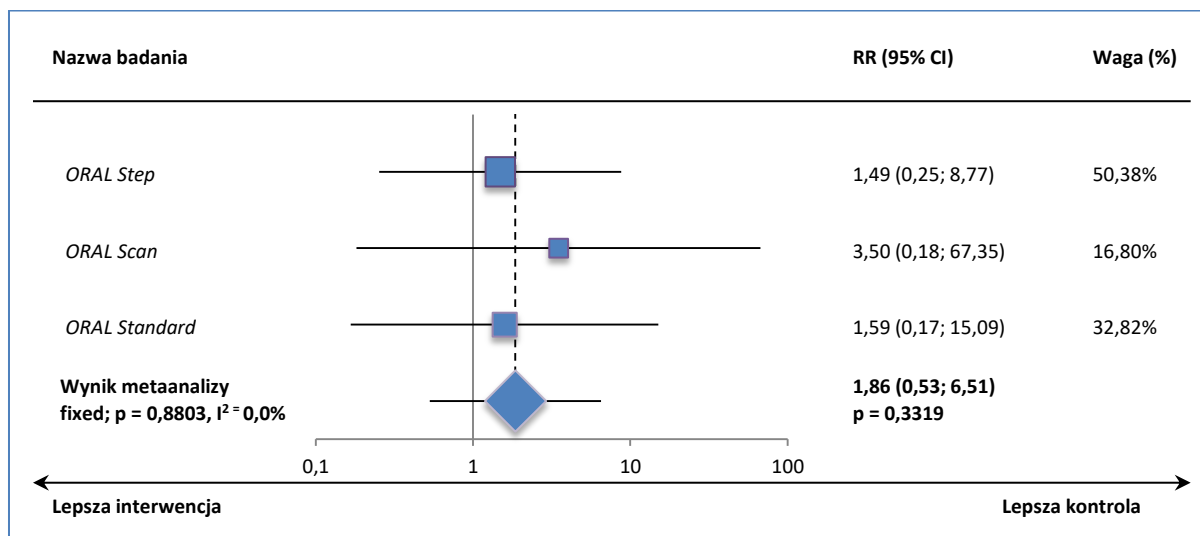
Wykres 207. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



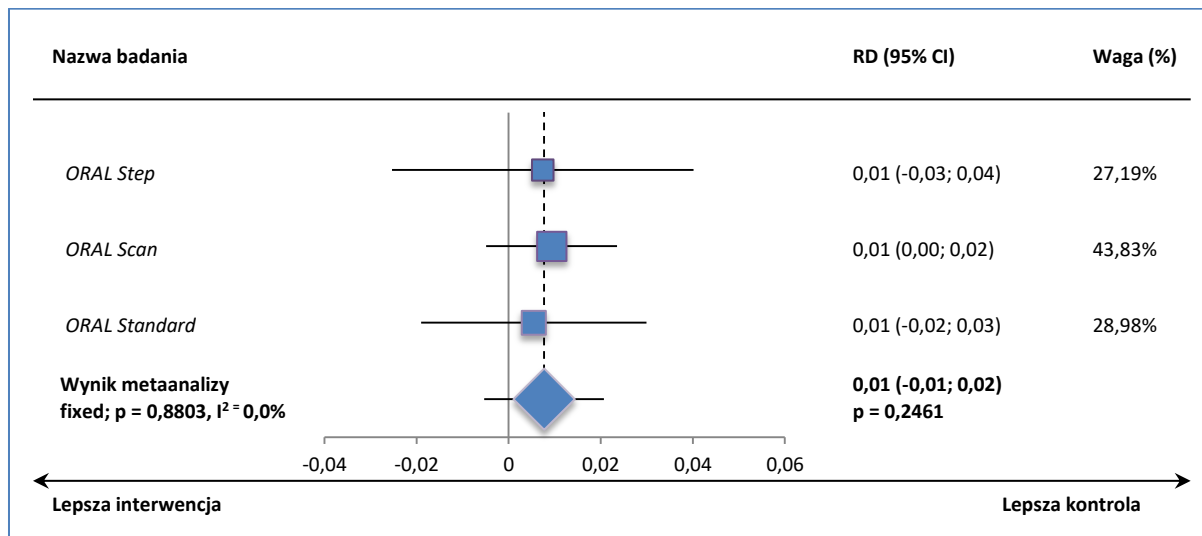
Wykres 208. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



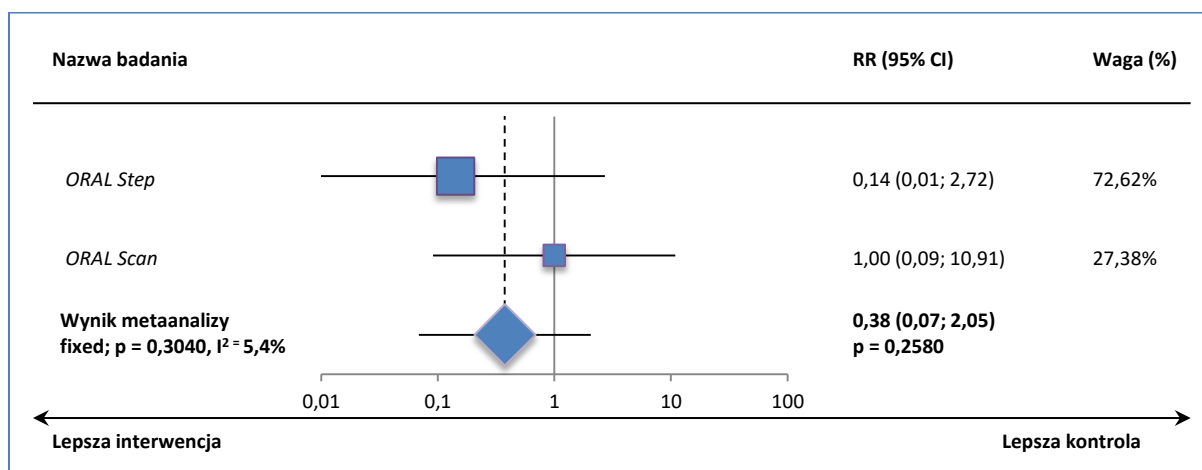
Wykres 209. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



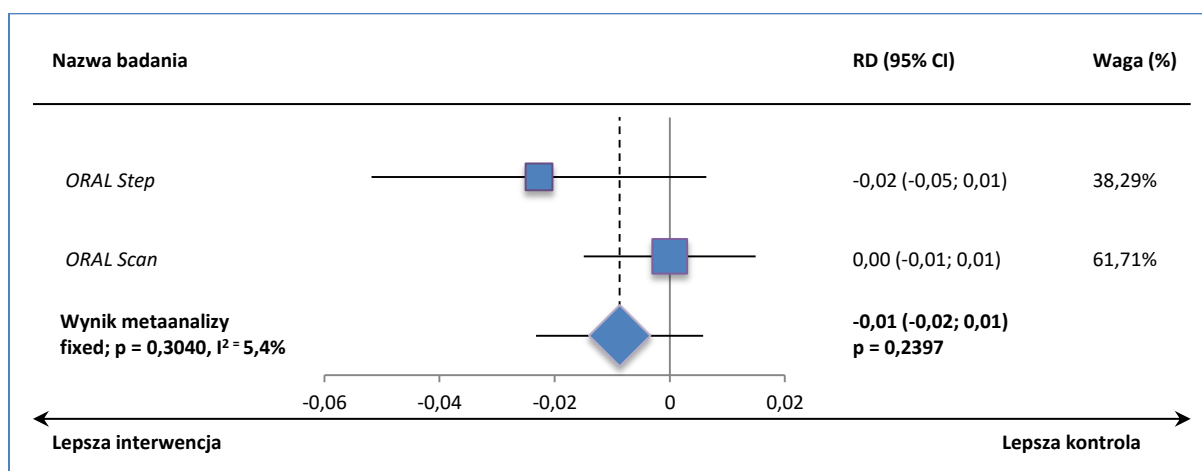
Wykres 210. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu pleców; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



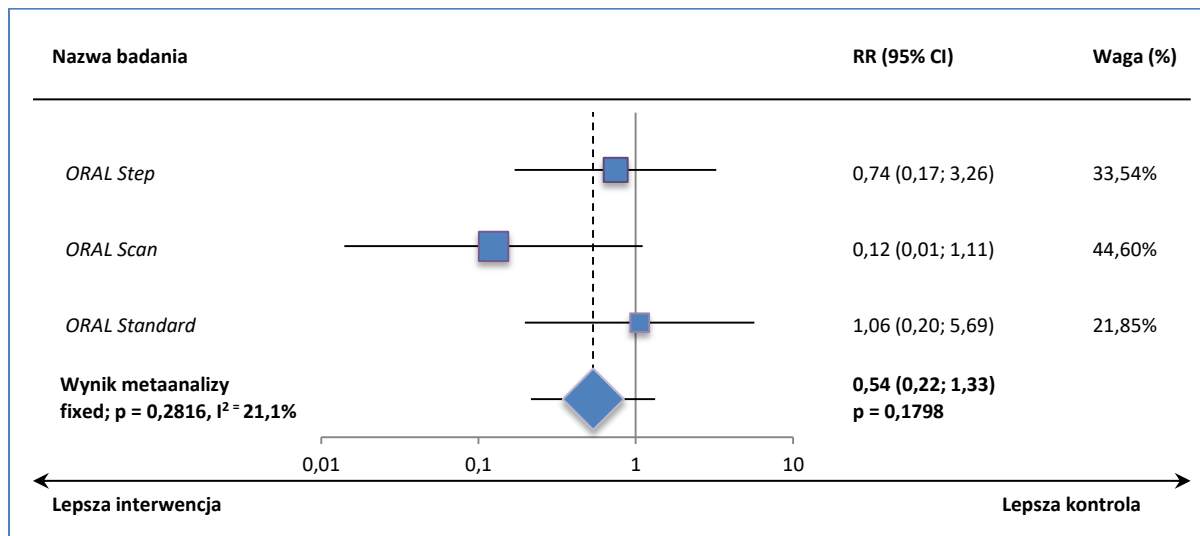
Wykres 211. Metaanaliza ryzyka wystąpienia skurczu mięśni; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.



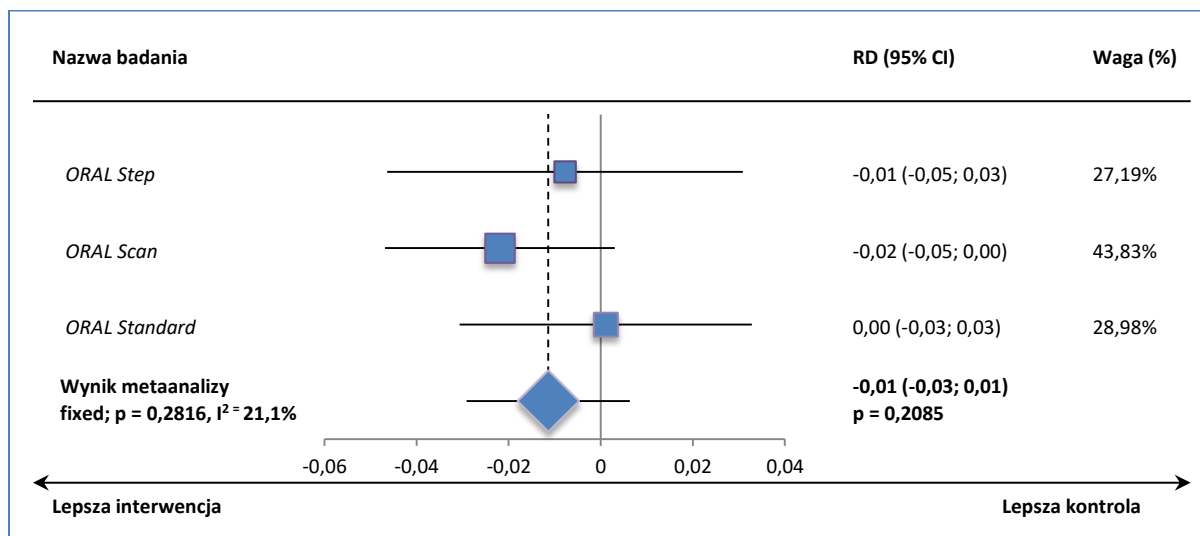
Wykres 212. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia skurczu mięśni; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.



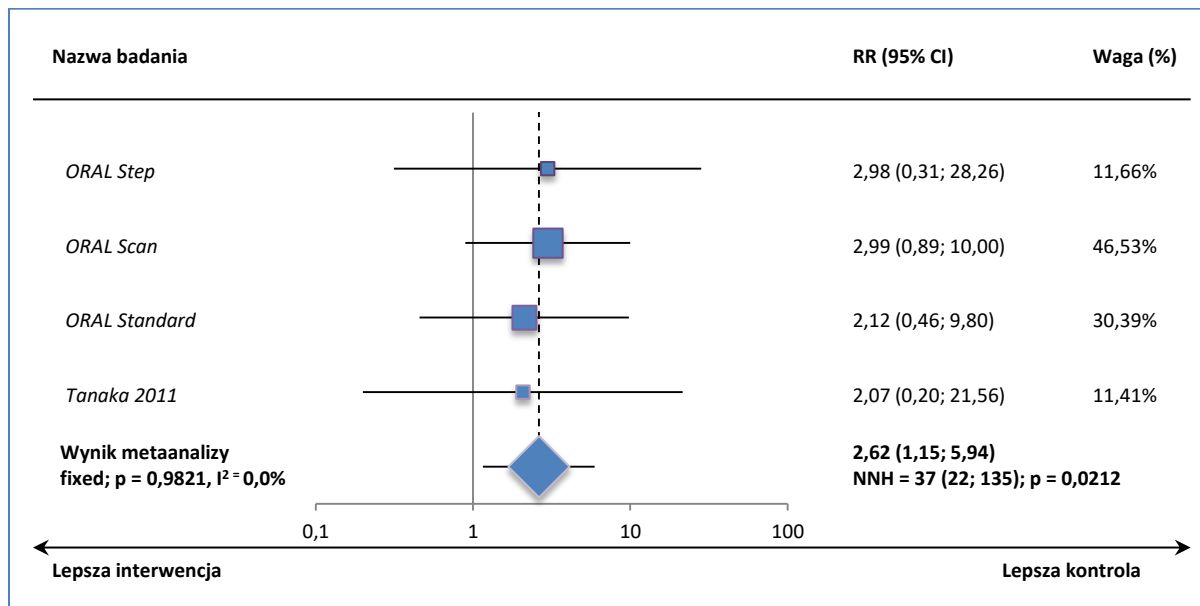
Wykres 213. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pogorszenie reumatoidalnego zapalenia stawów; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



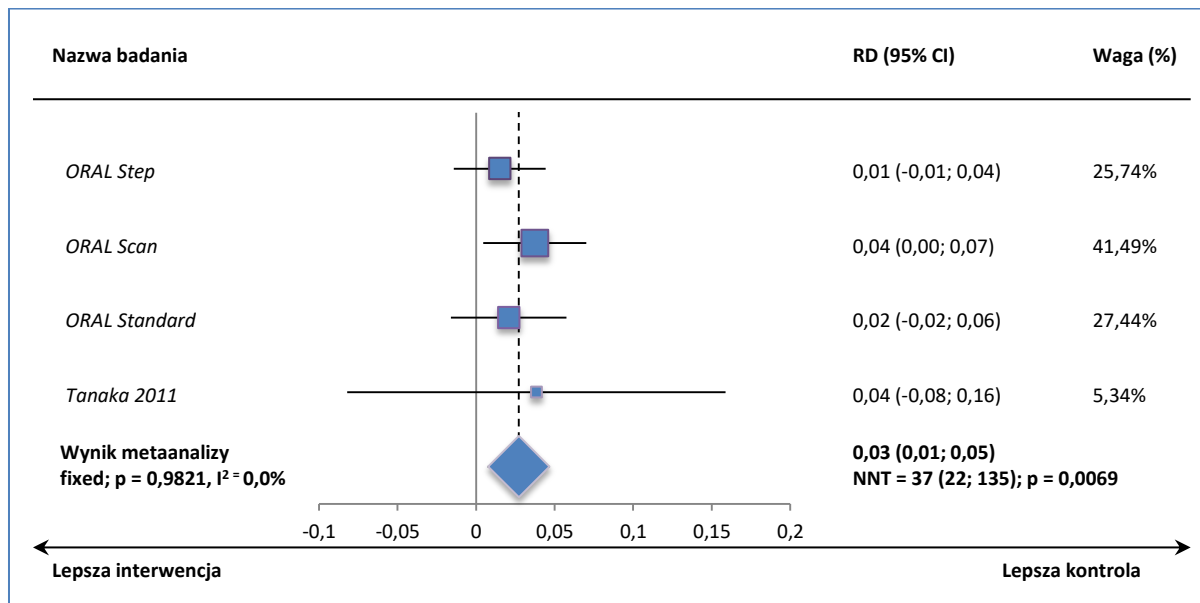
Wykres 214. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia pogorszenie reumatoidalnego zapalenia stawów; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



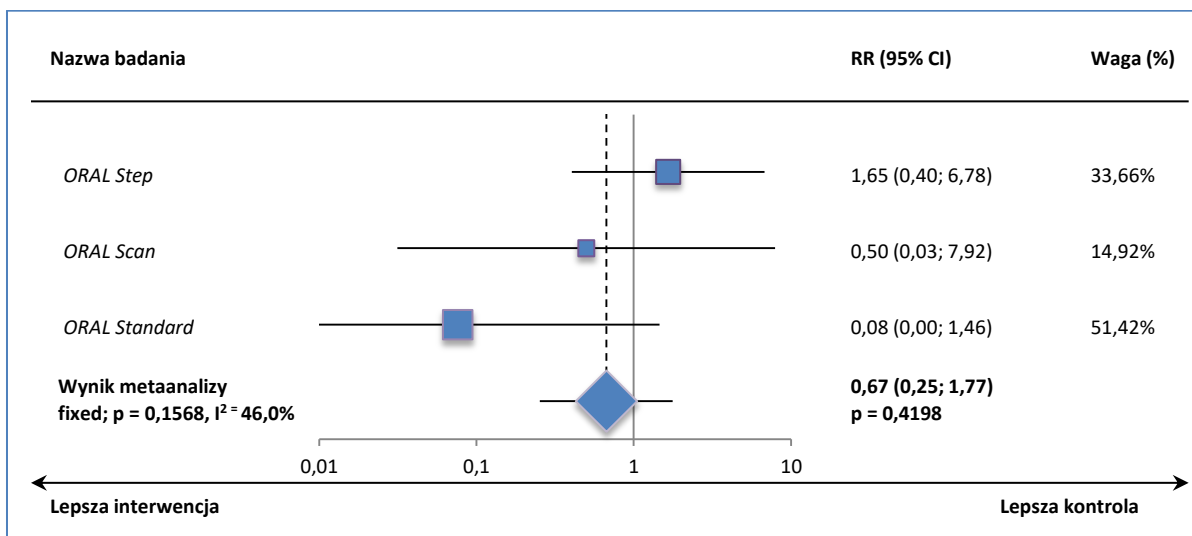
Wykres 215. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard i Tanaka 2011.



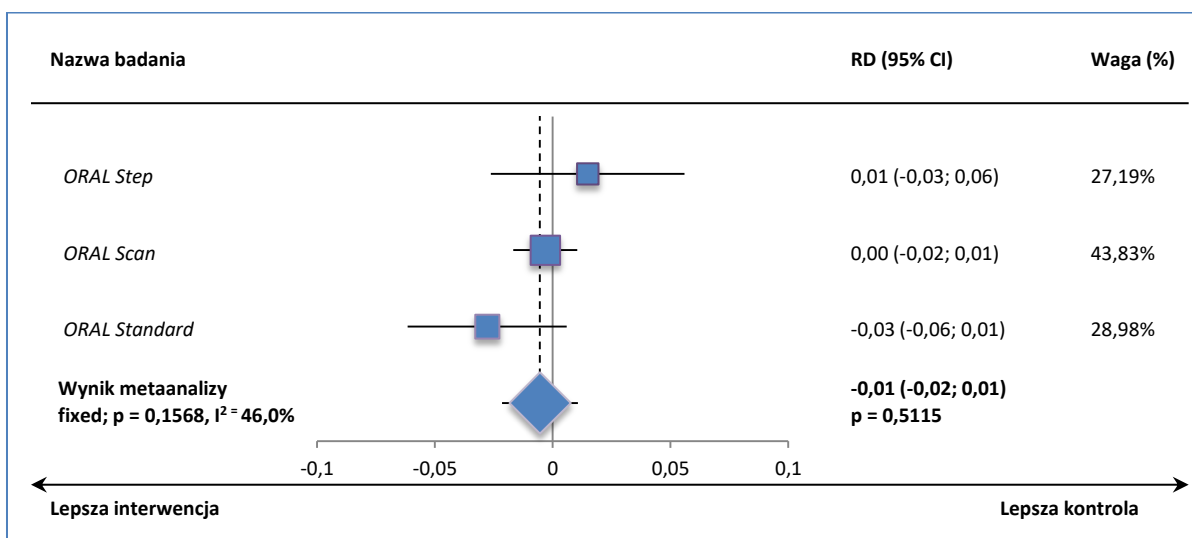
Wykres 216. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu głowy; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard i Tanaka 2011.



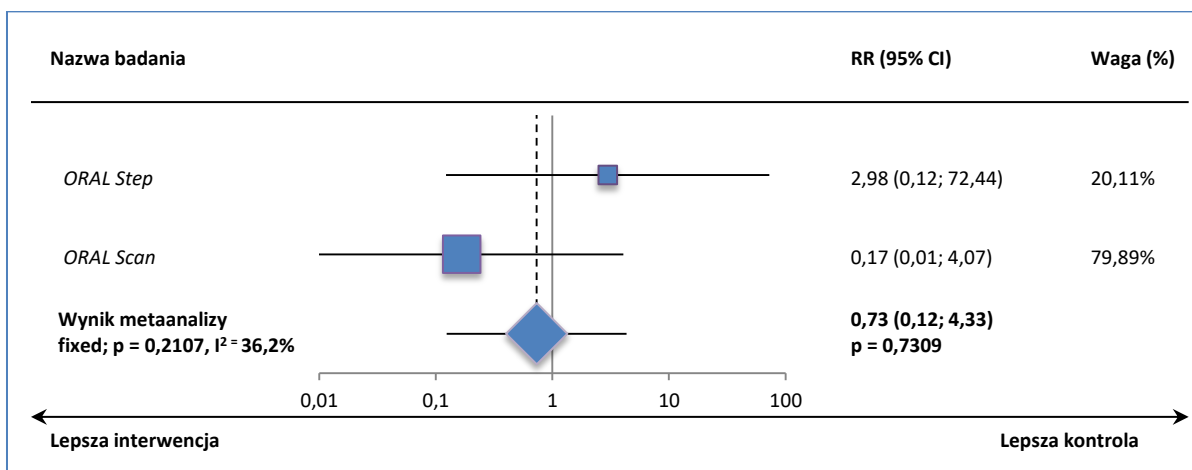
Wykres 217. Metaanaliza ryzyka wystąpienia kaszlu; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



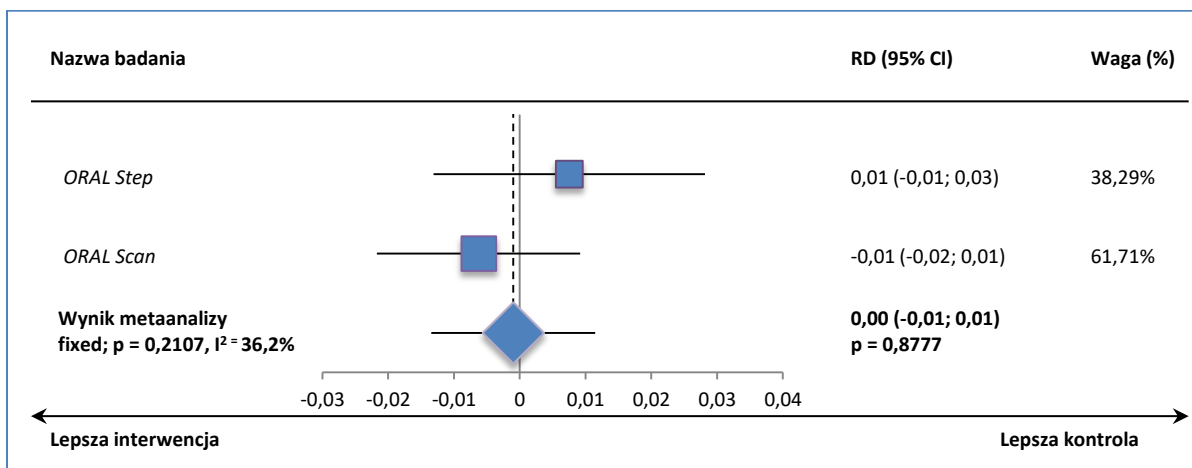
Wykres 218. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia kaszlu; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



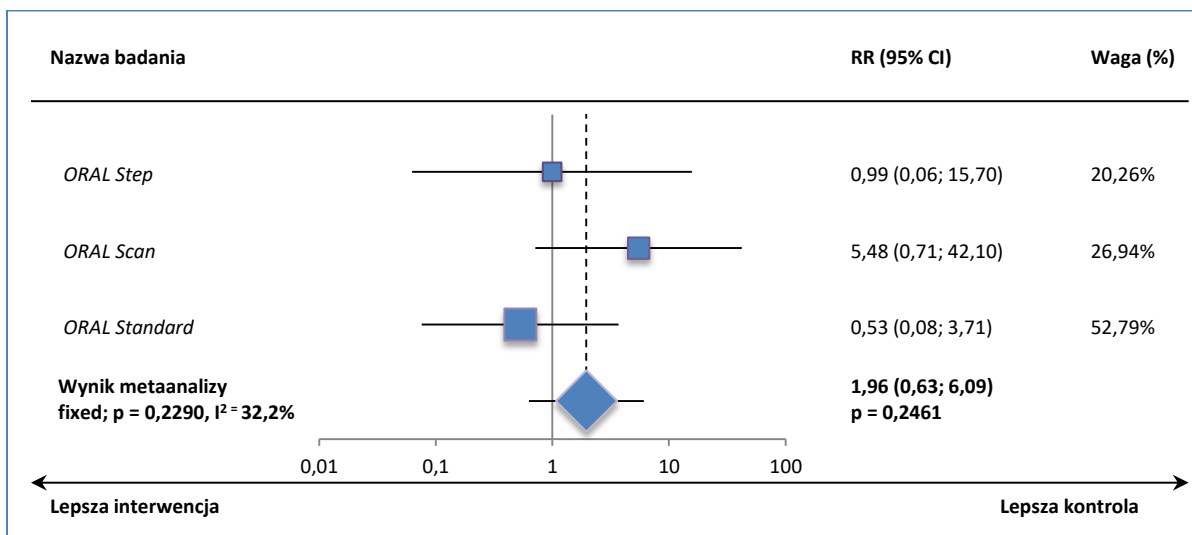
Wykres 219. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmian skórnych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.



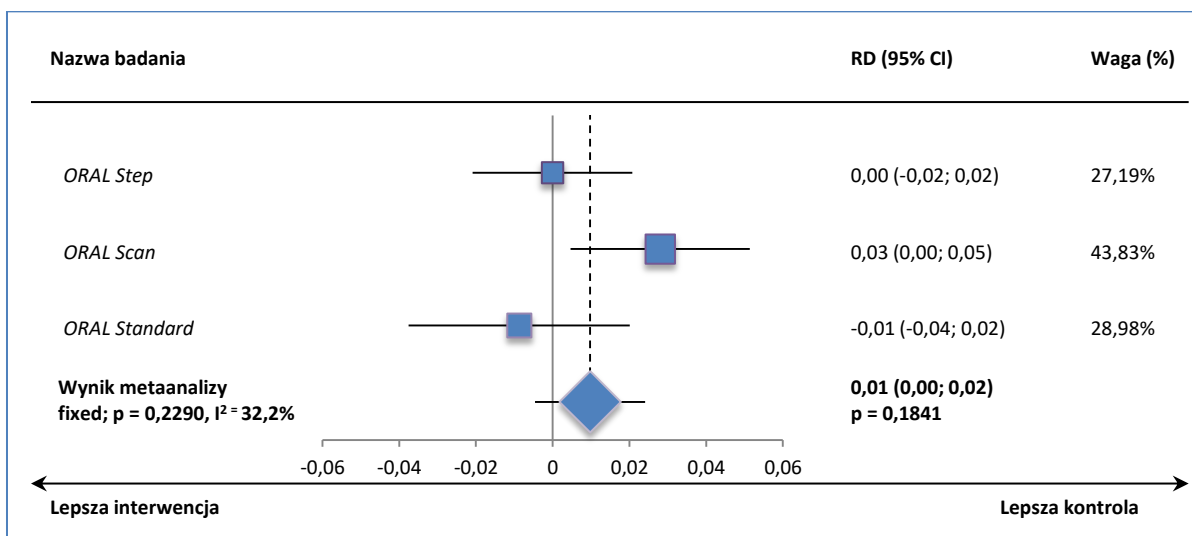
Wykres 220. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmian skórnych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.



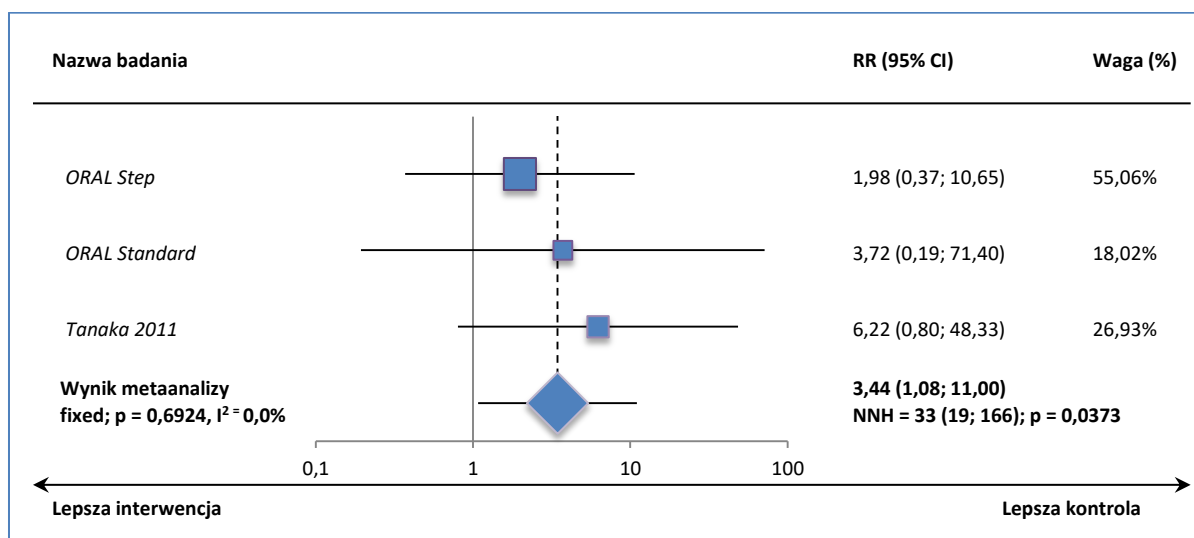
Wykres 221. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nadciśnienia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



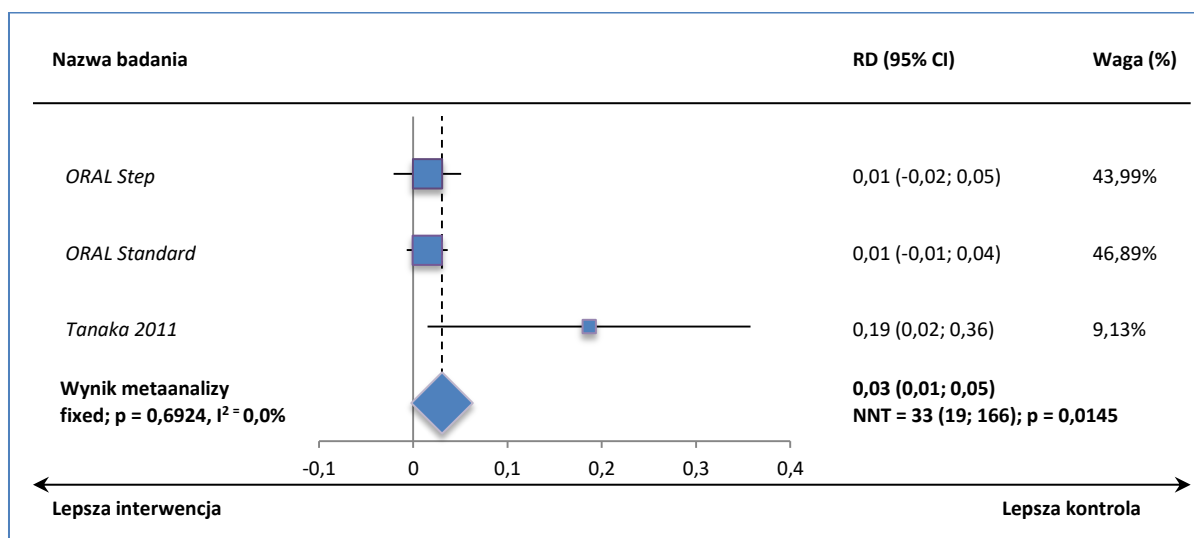
Wykres 222. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nadciśnienia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.



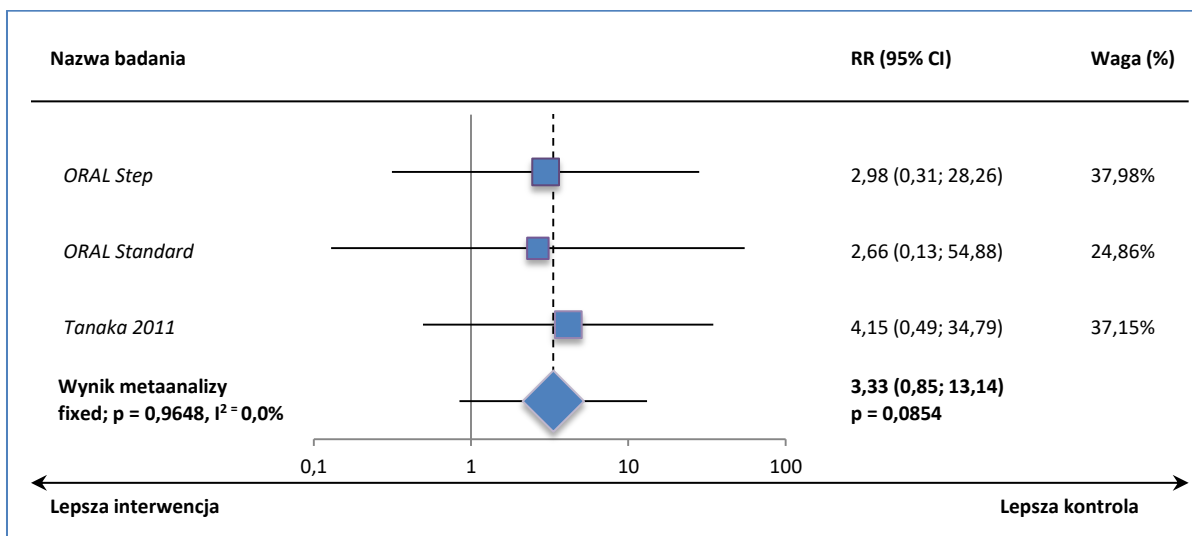
Wykres 223. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia aktywności ALT; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Standard i Tanaka 2011.



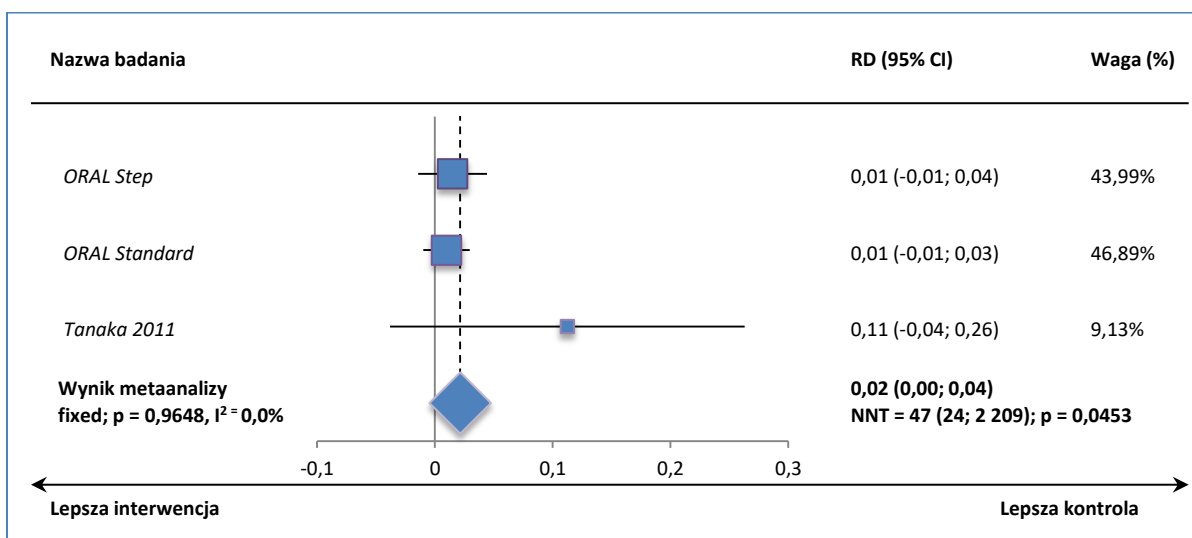
Wykres 224. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zwiększenia aktywności ALT; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Standard i Tanaka 2011.



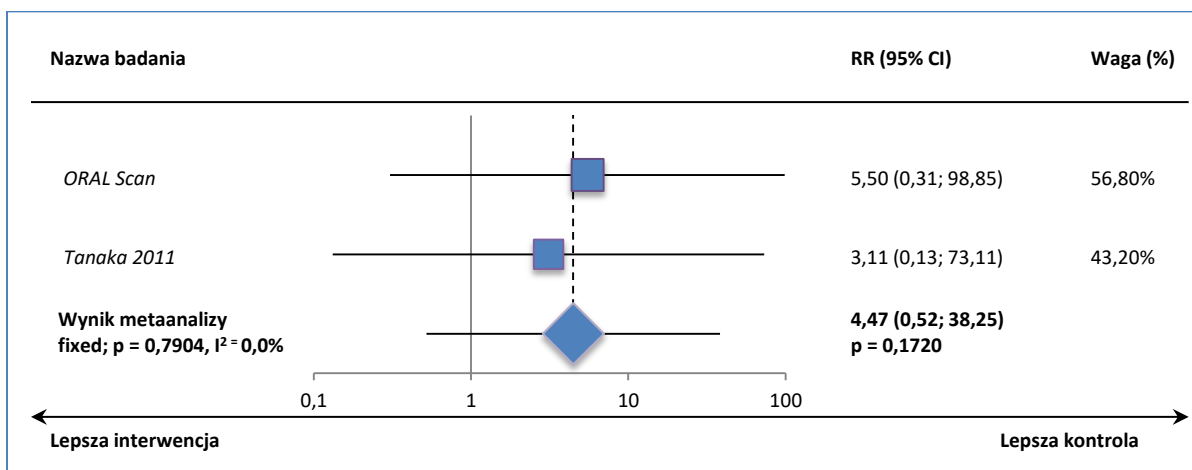
Wykres 225. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia aktywności AST; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Standard i Tanaka 2011.



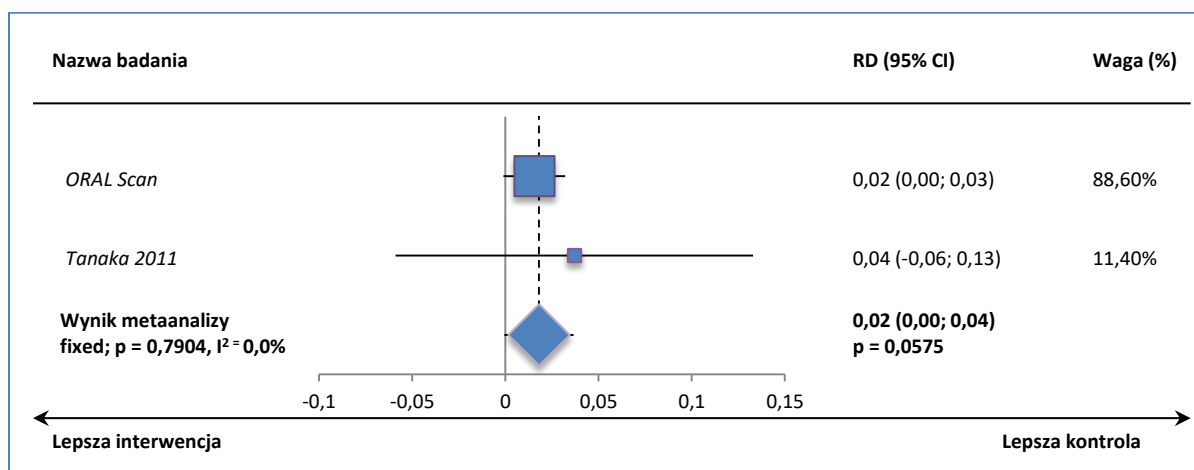
Wykres 226. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zwiększenia aktywności AST; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Standard i Tanaka 2011.



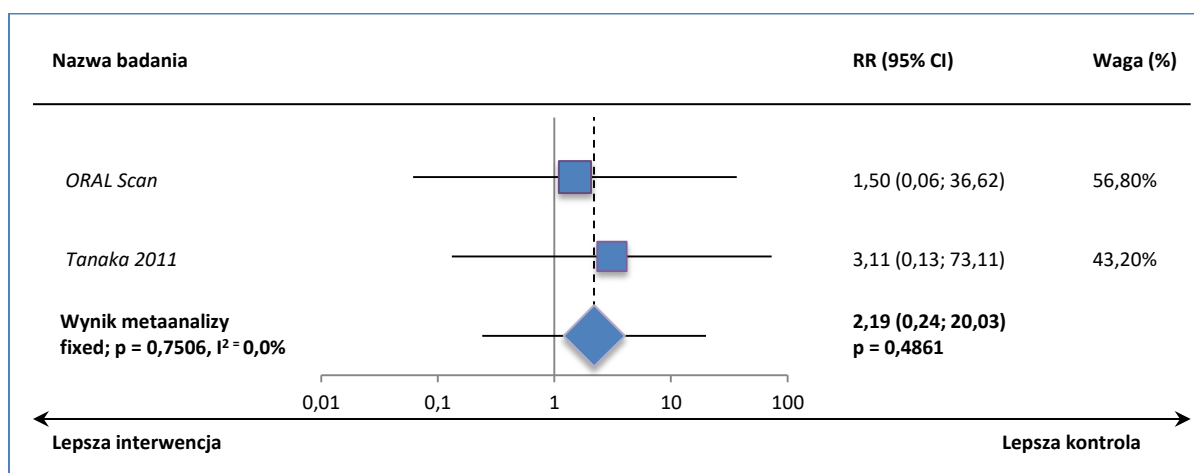
Wykres 227. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipercholesterolemii; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan i Tanaka 2011.



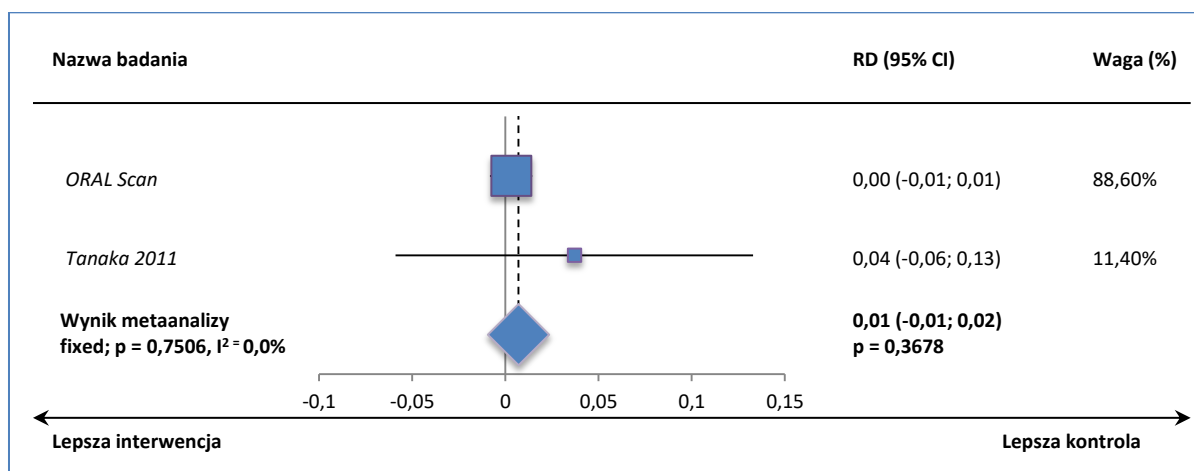
Wykres 228. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hipercholesterolemii; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan i Tanaka 2011.



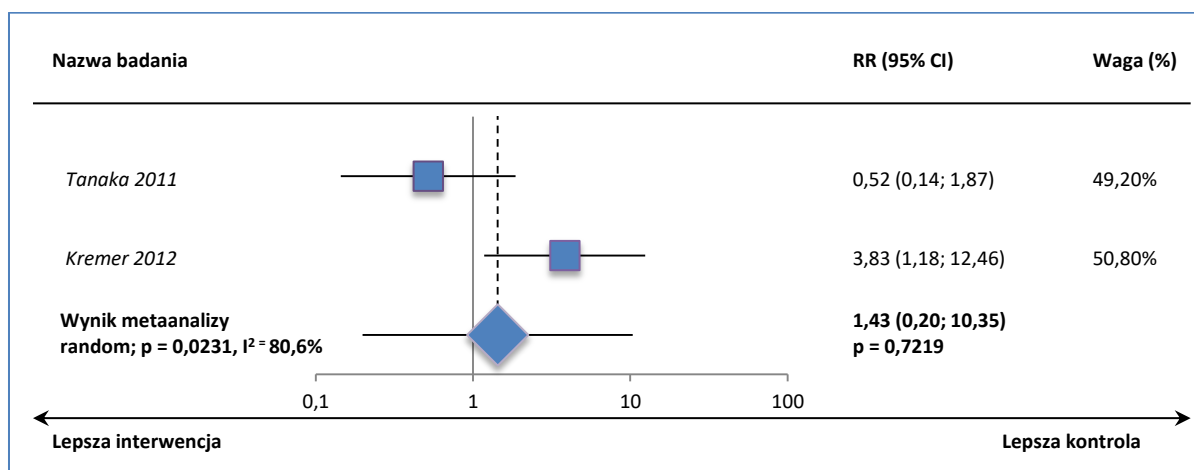
Wykres 229. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hiperlipidemii; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan i Tanaka 2011.



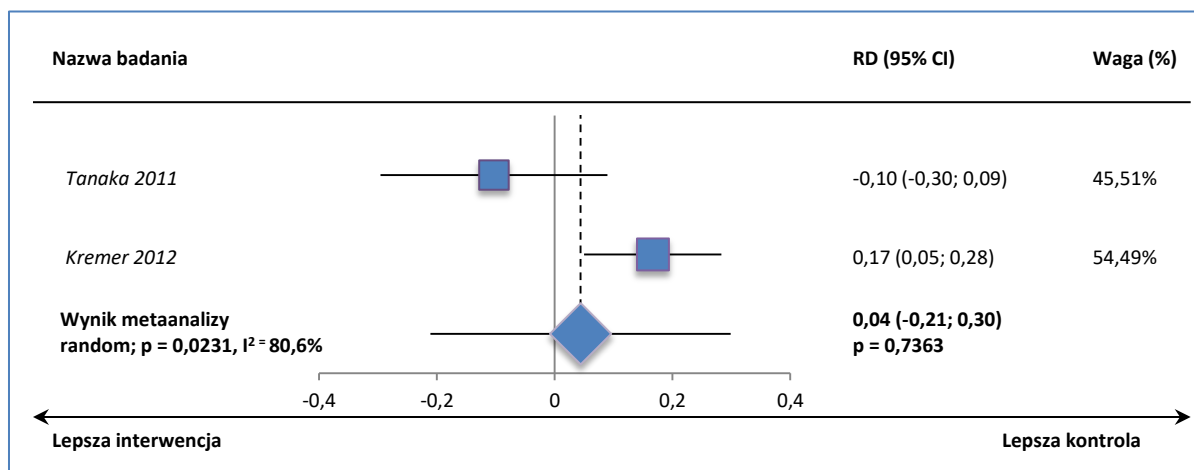
Wykres 230. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hiperlipidemii; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan i Tanaka 2011.



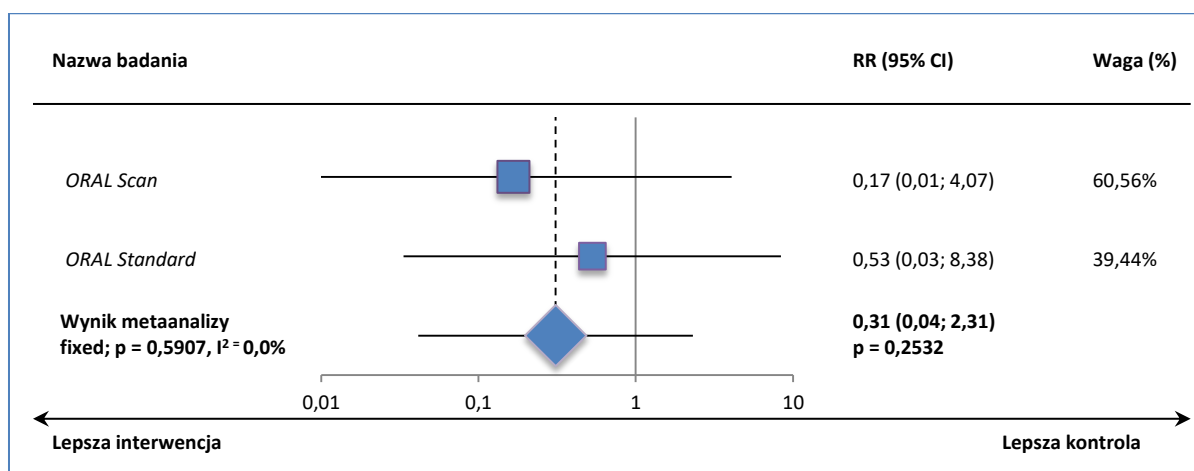
Wykres 231. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażeń; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania Kremer 2012 i Tanaka 2011.



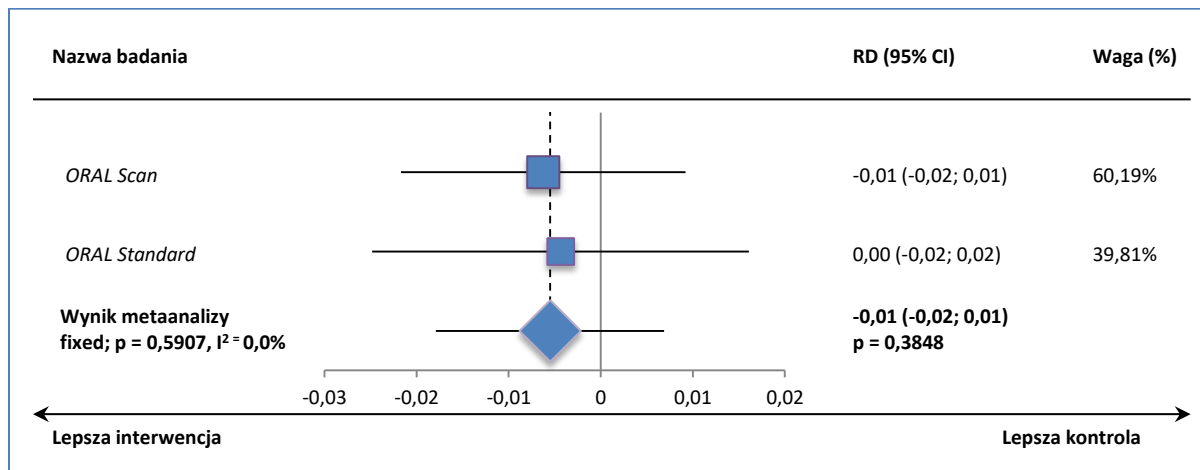
Wykres 232. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania Kremer 2012 i Tanaka 2011.



Wykres 233. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wysypki; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan i ORAL Standard.

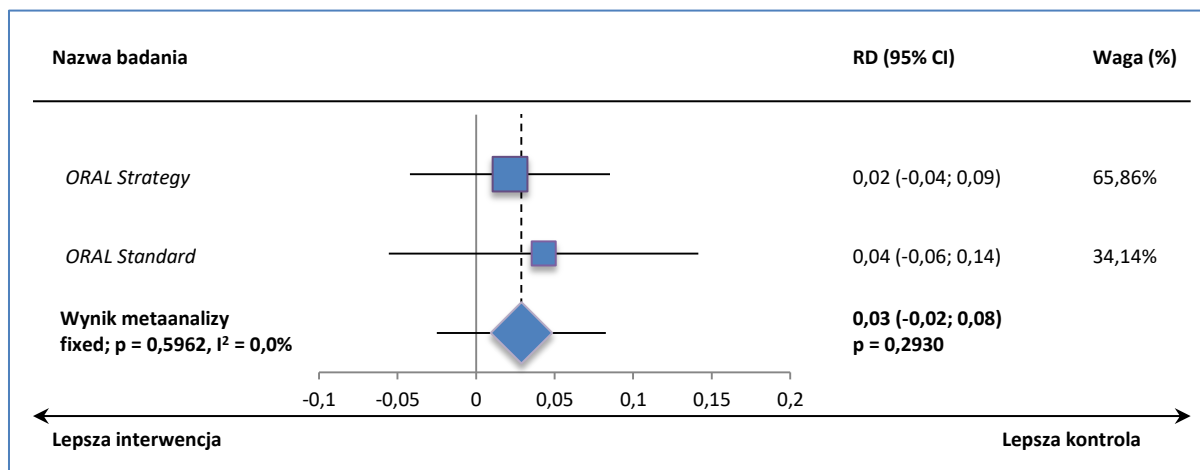


Wykres 234. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia wysypki; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan i ORAL Standard.

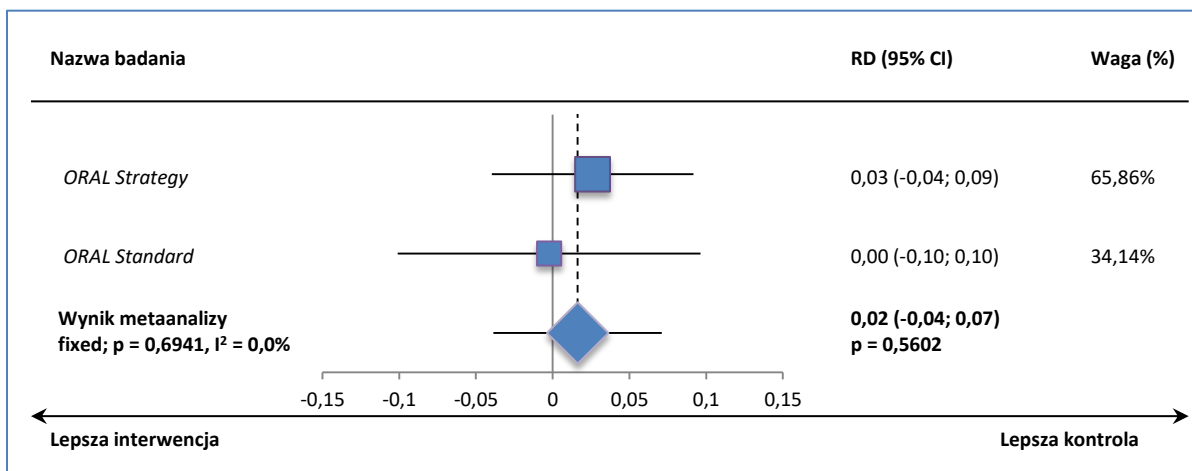


3.2.3. TOFA + MTX vs ADA + MTX

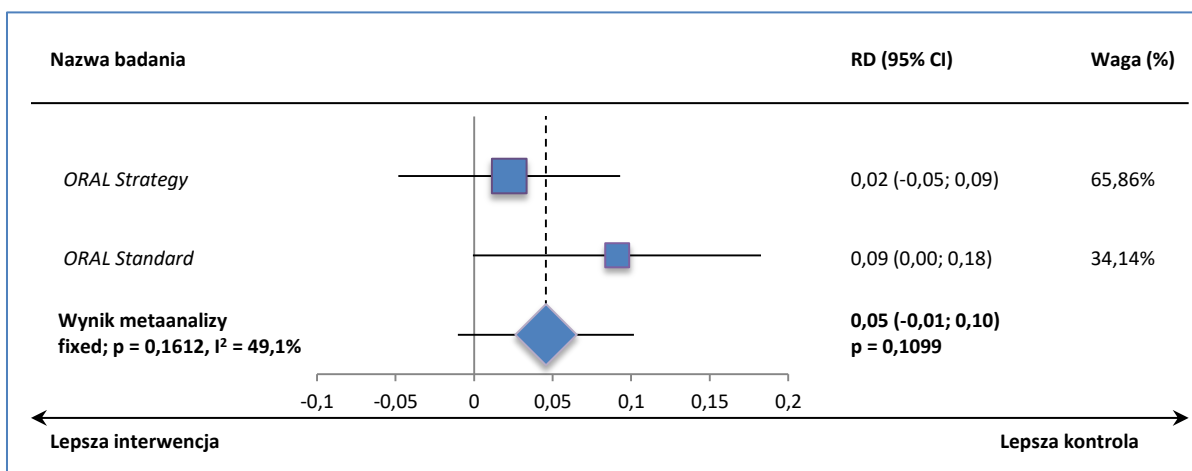
Wykres 235. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi ACR20 po 6 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



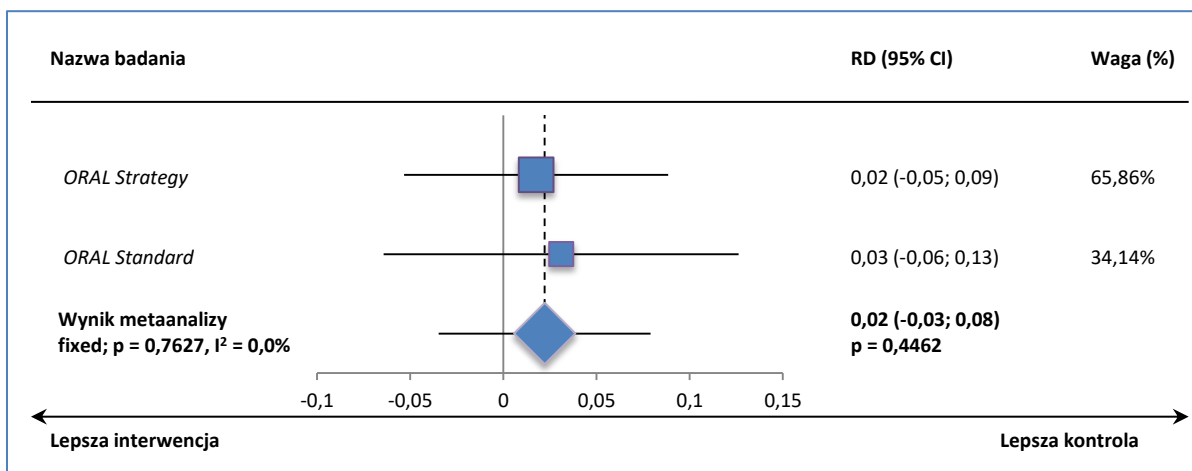
Wykres 236. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi ACR20 po 12 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



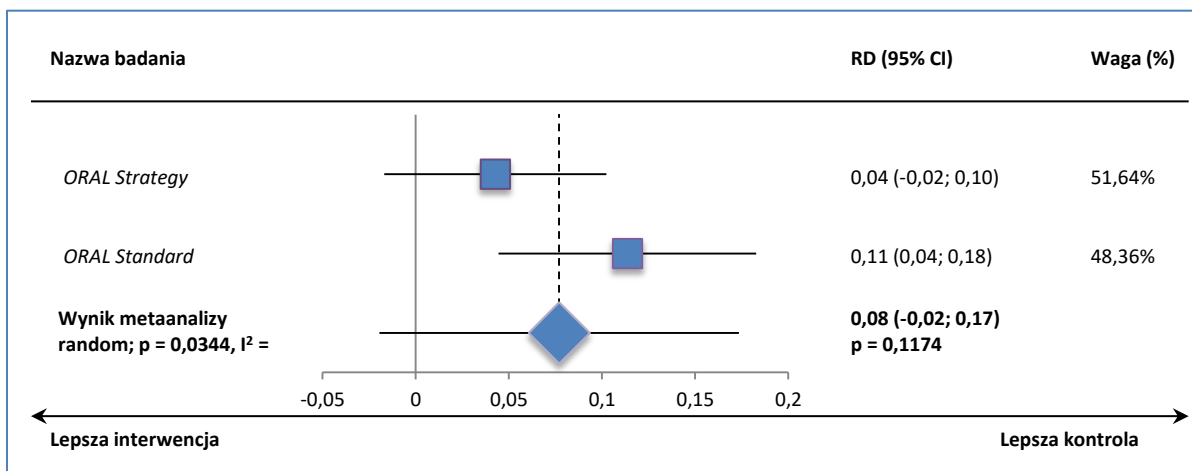
Wykres 237. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi ACR50 po 6 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



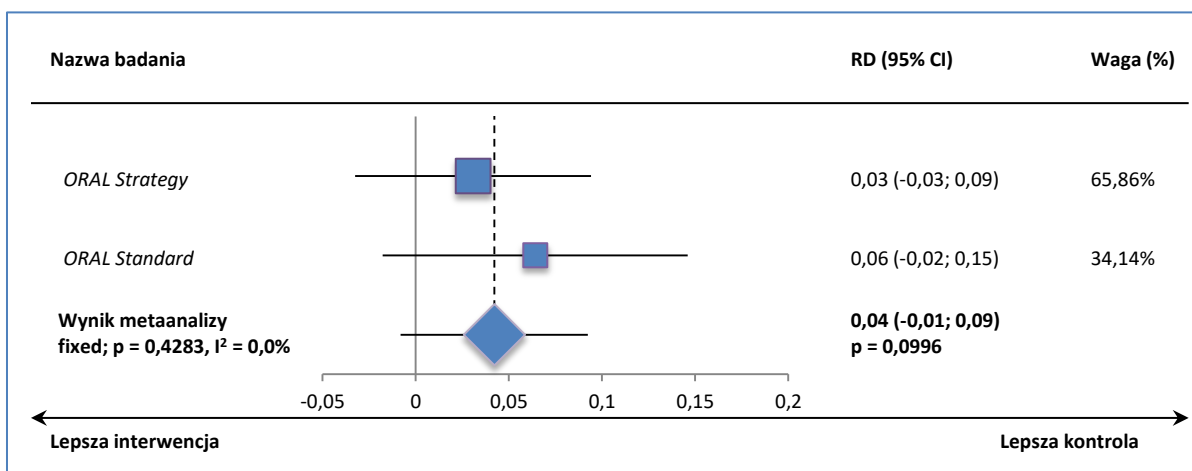
Wykres 238. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi ACR50 po 12 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



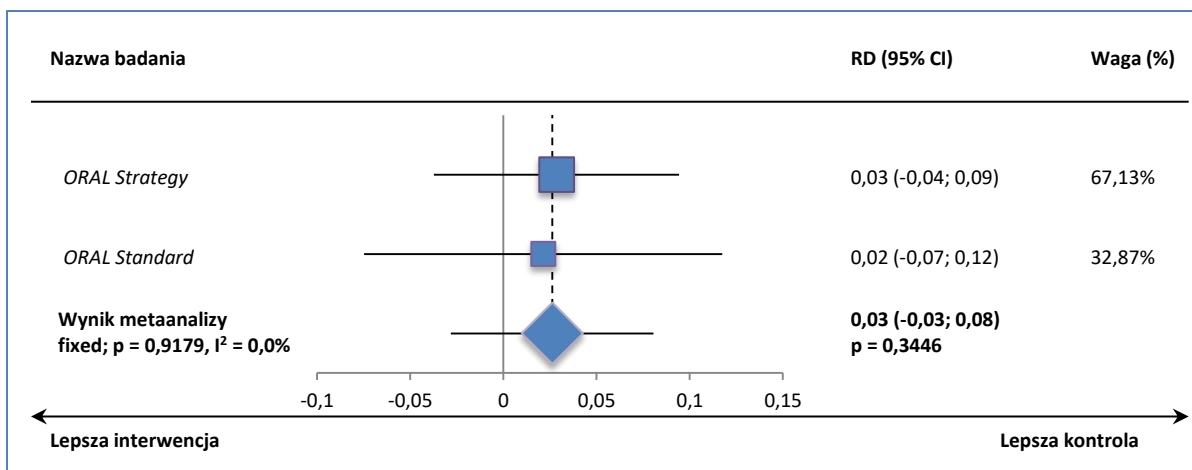
Wykres 239. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi ACR70 po 6 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



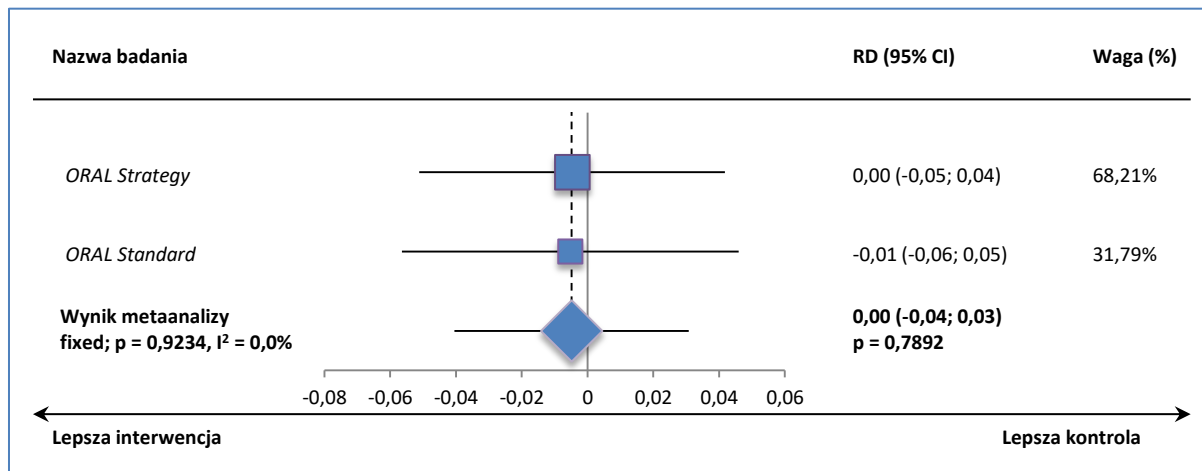
Wykres 240. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi ACR70 po 12 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



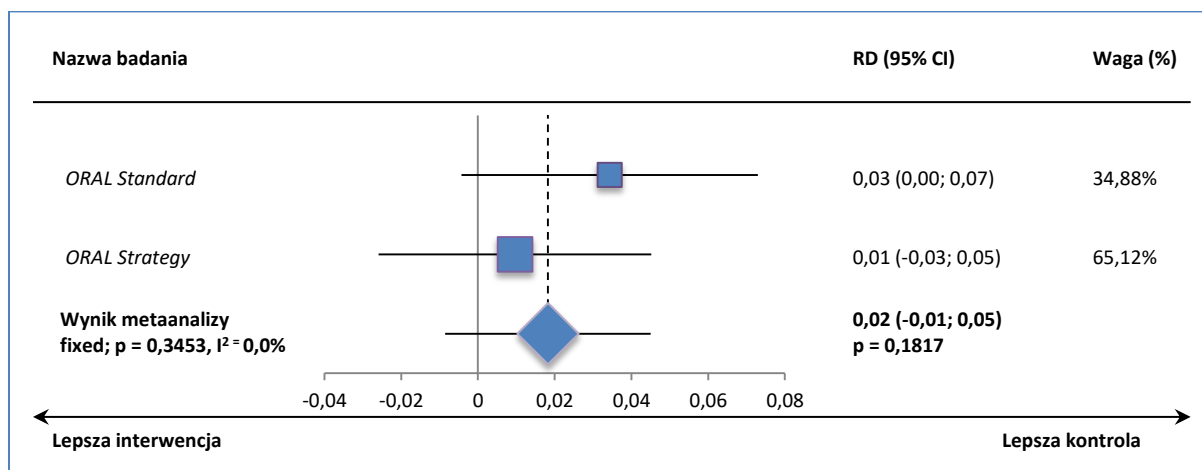
Wykres 241. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI (o ≥ 0,22 punktu) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



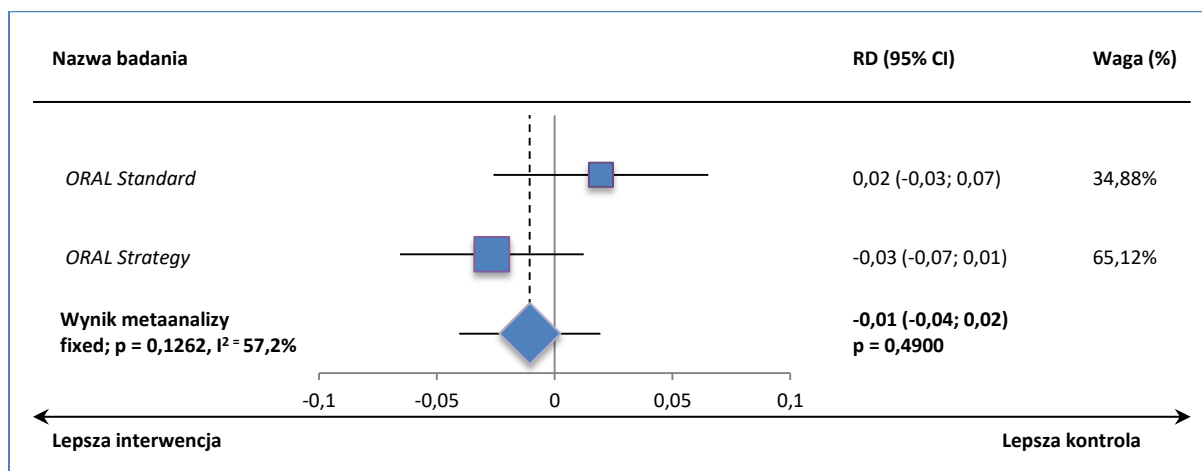
Wykres 242. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB) [$<2,6$ punktu] po 6 mies. leczenia, TOFA + MTX vs TOFA+ADA, badania ORAL Strategy i ORAL Standard.



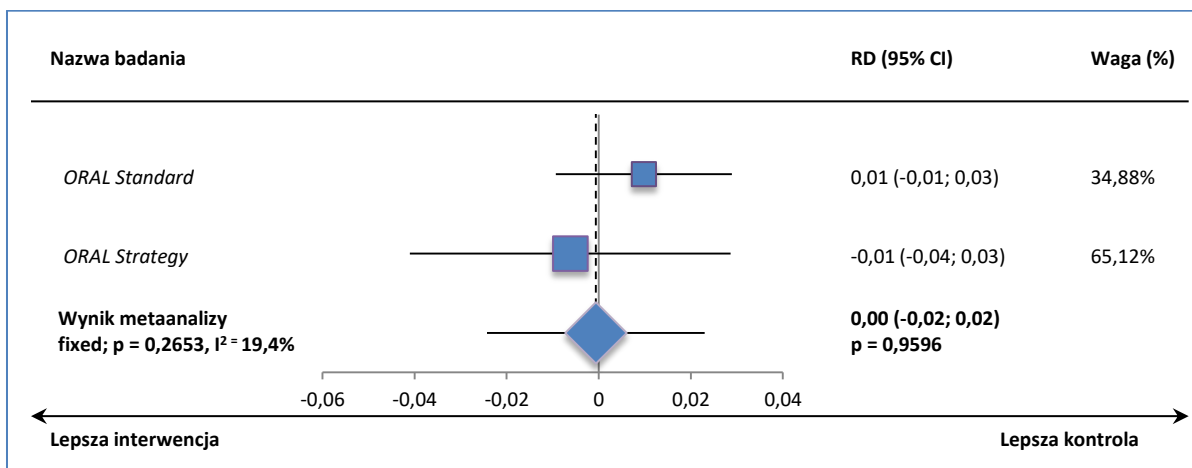
Wykres 243. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



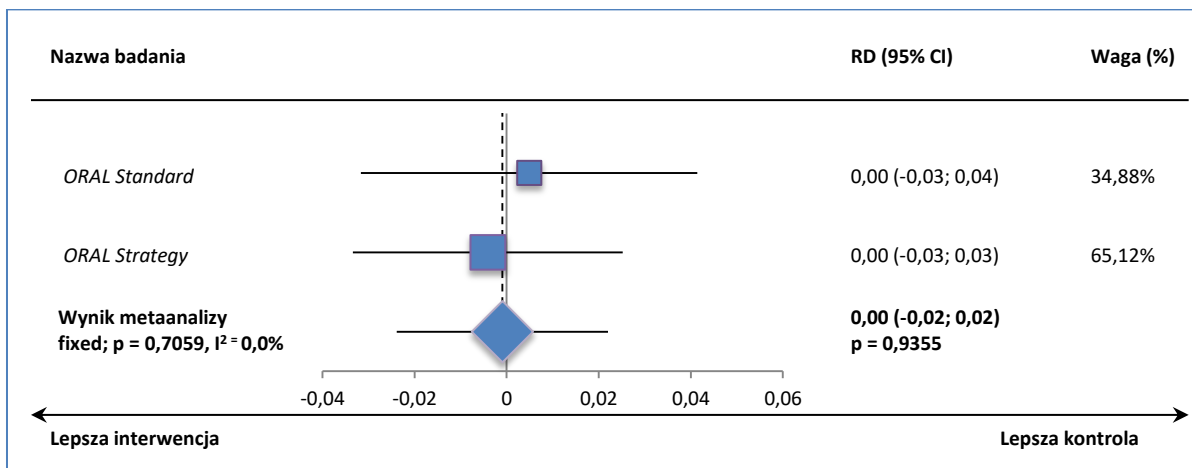
Wykres 244. Metaanaliza różnicy ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



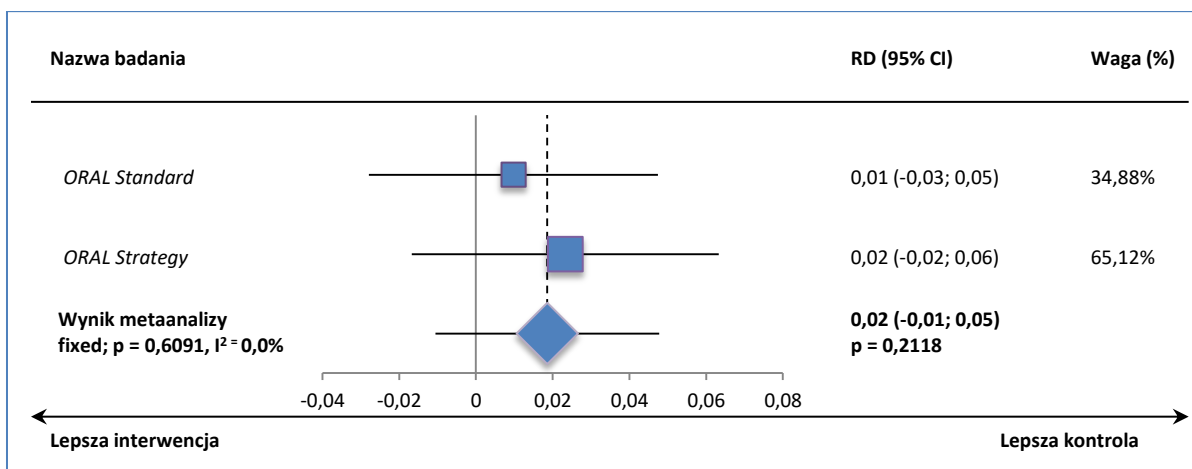
Wykres 245. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia podwyższenia aktywności ALAT; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



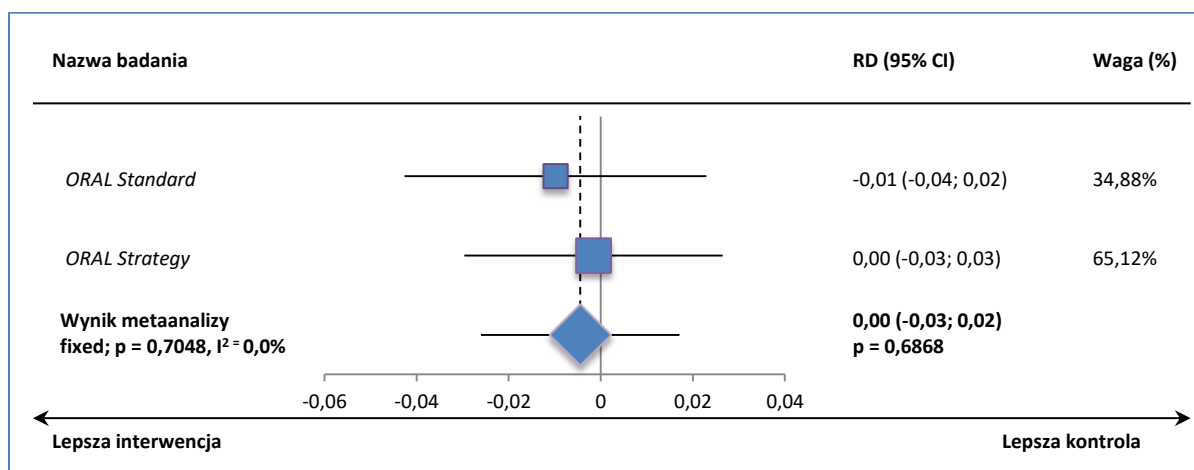
Wykres 246. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia nosa i gardła; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



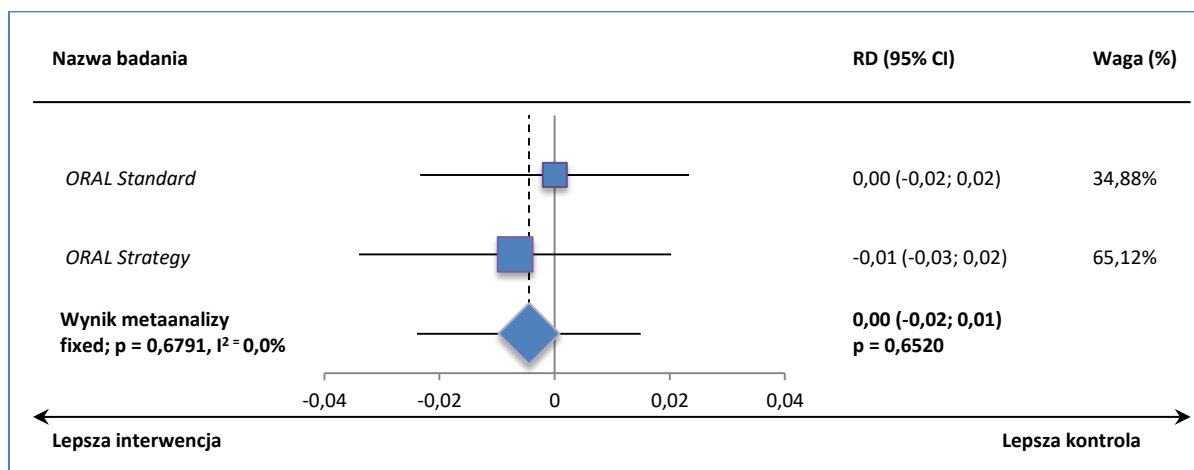
Wykres 247. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



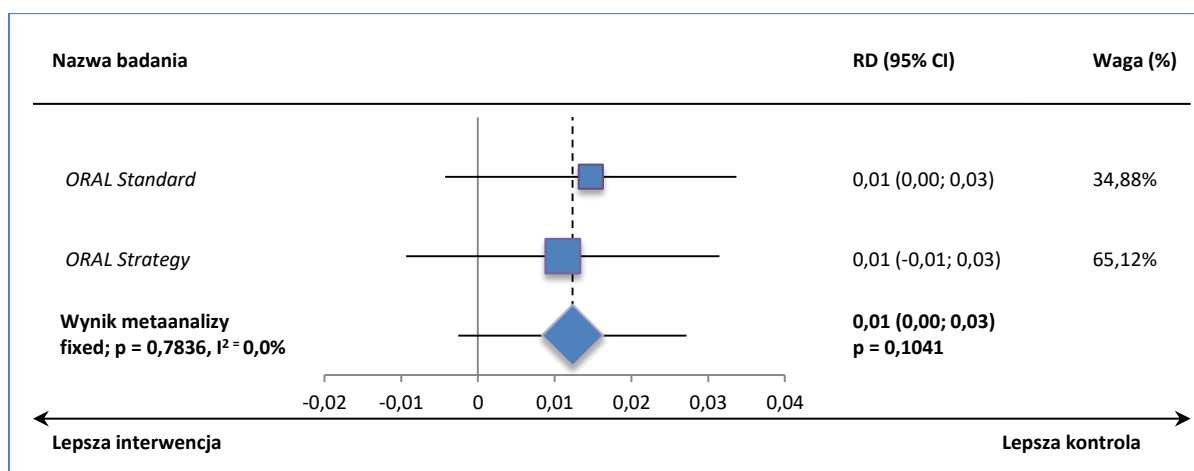
Wykres 248. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



Wykres 249. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



Wykres 250. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.



3.3. Dane o bezpieczeństwie TOFA + MTX vs PBO + MTX z dalszych okresów badań *ORAL Step*, *ORAL Scan* i *ORAL Standard*

W próbie *ORAL Step* przedstawiono dane na temat odsetka poszczególnych AEs odnotowanych w okresie 3-6. miesiąca u pacjentów, którzy po 3 miesiącach otrzymywania PBO przeszli na terapię TOFA 5 mg oraz tych, którzy pozostali w grupie leczonej TOFA 5 mg – odsetki wyniosły odpowiednio: niedokrwistość (0% vs 0%), ból górnej części brzucha (0% vs 0,8%), biegunka (3,0% vs 0%), zaparcia (1,5% vs 0%), nieżyt żołądka (1,5% vs 1,5%), owrzodzenie jamy ustnej (1,5% vs 2,3%), nudności (4,5% vs 0,8%), wymioty (3,0% vs 0%), zmęczenie (0% vs 0,8%), obrzęk obwodowy (0% vs 0%), zapalenie oskrzeli (3,0% vs 3,0%), zapalenie mieszków włosowych (0% vs 0%), nieżyt żołądka i jelit (3,0% vs 0,8%), zapalenie śluzówki nosa i gardła (1,5% vs 3,8%), zapalenie zatok (1,5% vs 0%), zakażenia górnych dróg oddechowych (3,0% vs 2,3%), zakażenie dróg moczowych (1,5% vs 2,3%), nadwyrężenie mięśni (0% vs 0%), wzrost aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi (0% vs 0%), niedobór witaminy D (0% vs 0%), ból stawów (0% vs 0%), ból pleców (0% vs 1,5%), skurcze mięśni (0% vs 0%), pogorszenie RZS (3,0% vs 3,8%), ból głowy (0% vs 0,8%), parestezje (0% vs 0%), depresja (0% vs 0%), krwimocz (0% vs 0%), kaszel (0% vs 0,8%), zmiany skórne (0% vs 0,8%), nadciśnienie tętnicze (4,5% vs 1,5%).

W próbie *ORAL Scan* podano również dane na temat odsetka poszczególnych AEs odnotowanych w okresie 3-6. miesiąca u chorych, którzy nadal otrzymywali PBO, u pacjentów z grupy PBO, którzy przeszli na terapię TOFA 5 mg oraz tych, którzy od początku otrzymywali TOFA 5 mg – odsetki wyniosły odpowiednio: niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza (0% vs 2,4% vs 0%), leukopenia (0% vs 2,4% vs 0%), neutropenia (0% vs 2,4% vs 0,3%), dusznica bolesna (0% vs 2,4% vs 0%), szum w uszach (0% vs 2,4% vs 0,3%), zapalenie spojówek (0% vs 2,4% vs 0%), wzdęcie brzucha (0% vs 2,4% vs 0%), ból górnej części brzucha (0% vs 2,4% vs 0,3%), zaparcia (0% vs 0% vs 0,6%), biegunka (0% vs 0% vs 0,3%), owrzodzenie jamy ustnej (0% vs 0% vs 0%), nudności (0% vs 0% vs 1,6%), zapalenie ozębnej (0% vs 2,4% vs 0%), zapalenie jamy ustnej (1,2% vs 0% vs 0%), hepatoksyczność (0% vs 2,4% vs 0%), hipertransaminazemia (0% vs 0% vs 0%), zapalenie oskrzeli (0% vs 0% vs 0,9%), półpasiec (0% vs 0% vs 1,9%), grypa (0% vs 2,4% vs 0,3%), zapalenie śluzówki nosa i gardła (4,9% vs 2,4% vs 3,7%), zapalenie zatok (0% vs 0% vs 1,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (0% vs 4,8% vs 4,7%), zakażenie dróg moczowych (1,2% vs 2,4% vs 1,6%), zakażenie pochwy (1,2% vs 0% vs 0,3%), zmiany patologiczne w obrębie łokotki (0% vs 0% vs 0%), złamanie żebra (0% vs 2,4% vs 0%), uszkodzenie skóry (0% vs 4,8% vs 0,6%), złamanie kończyny górnej (1,2% vs 2,4% vs 0%), zwiększenie aktywności ALT (0% vs 2,4% vs 1,9%), zwiększenie aktywności AST (0% vs 2,4% vs 1,2%), wzrost aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi (0% vs 2,4% vs 0,3%), wzrost aktywności enzymów wątrobowych (0% vs 0% vs 0%), zmniejszenie liczby płytek krwi (0% vs 2,4% vs 0%), wzrost aktywności transaminaz (0% vs 2,4%

vs 0%), hipercholesterolemia (1,2% vs 2,4% vs 0,3%), hiperlipidemia (0% vs 2,4% vs 0,3%), bóle stawów (1,2% vs 2,4% vs 0,9%), ból pleców (1,2% vs 0% vs 1,6%), chondropatia (0% vs 0% vs 0%), wysunięcie krążka międzykręgowego (0% vs 0% vs 0,6%), skurcze mięśni (0% vs 2,4% vs 0%), ból mięśniowo-szkieletowy (0% vs 0% vs 0,3%), ból w kończynach (0% vs 0% vs 0%), pogorszenie RZS (0% vs 2,4% vs 0,9%), ból głowy (0% vs 2,4% vs 0,3%), hipestezja (0% vs 0% vs 0%), nerwoból (po zakażeniu półpaścem) (0% vs 0% vs 0,3%), senność (0% vs 0% vs 0%), ból miednicy (0% vs 2,4% vs 0%), krowtok po menopauzie (0% vs 0% vs 0%), kaszel (0% vs 0% vs 0,9%), wysypka (0% vs 0% vs 0,9%), owrzodzenia skórne (0% vs 0% vs 0%), nadciśnienie tętnicze (0% vs 2,4% vs 1,2%). Ponadto w próbie *ORAL Scan* podano dane na temat odsetka poszczególnych AEs odnotowanych w okresie 6-12. miesiąca u pacjentów, którzy w grupie PBO przeszli na terapię TOFA 5 mg oraz tych, którzy od początku otrzymywali TOFA 5 mg – odsetki wyniosły odpowiednio: niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza (0% vs 0%), leukopenia (0% vs 0%), neutropenia (0% vs 0,3%), dusznica bolesna (0% vs 0%), szum w uszach (0% vs 0%), zapalenie spojówek (0% vs 0%), wzdęcie brzucha (1,2% vs 0%), ból górnej części brzucha (0% vs 0,3%), zaparcia (2,5% vs 0,9%), biegunka (1,2% vs 0,3%), owrzodzenie jamy ustnej (1,2% vs 0%), nudności (0% vs 1,9%), zapalenie ozębnej (0% vs 0%), zapalenie jamy ustnej (0% vs 0,3%), hepatoksychność (0% vs 0%), hipertransaminazemia (0% vs 0%), zapalenie oskrzeli (1,2% vs 2,5%), półpaśiec (4,9% vs 1,9%), grypa (0% vs 0%), zapalenie nosa i gardła (2,5% vs 6,2%), zapalenie zatok (1,2% vs 0,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,7% vs 3,1%), zakażenie dróg moczowych (2,5% vs 2,5%), zakażenie pochwy (0% vs 0%), zmiany patologiczne łąkotki (0% vs 0%), złamanie żebra (0% vs 0%), uszkodzenie skóry (0% vs 0,6%), złamanie kończyny górnej (0% vs 0%), zwiększenie aktywności ALT (1,2% vs 1,6%), zwiększenie aktywności AST (1,2% vs 1,9%), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi (0% vs 1,2%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (0% vs 0,3%), zmniejszenie liczby płytek krwi (0% vs 0%), wzrost aktywności transaminaz (0% vs 0,3%), hipercholesterolemia (1,2% vs 1,2%), hiperlipidemia (1,2% vs 0%), bóle stawów (0% vs 1,2%), ból pleców (1,2% vs 0,3%), chondropatia (0% vs 0%), wysunięcie krążka międzykręgowego (0% vs 0%), skurcze mięśni (0% vs 0,6%), ból mięśniowo-szkieletowy (2,5% vs 0,3%), ból w kończynach (1,2% vs 0%), pogorszenie RZS (0% vs 0,3%), ból głowy (0% vs 0,9%), hipestezja (0% vs 0%), nerwoból (po zakażeniu półpaścem) (1,2% vs 0%), senność (0% vs 0%), ból miednicy (0% vs 0%), krwawienie po menopauzie (0% vs 0%), kaszel (1,2% vs 1,6%), wysypka (3,7% vs 1,2%), owrzodzenia skórne (0% vs 0,3%), nadciśnienie tętnicze (1,2% vs 2,2%).

W próbie *Oral Standard* podano jeszcze dane na temat odsetka poszczególnych AEs odnotowanych w okresie 3-6. miesiąca u chorych, którzy nadal otrzymywali PBO, u pacjentów z grupy PBO, którzy przeszli na terapię TOFA 5 mg oraz tych, którzy od początku otrzymywali TOFA 5 mg – odsetki wyniosły odpowiednio: URTI (0% vs 3,6% vs 1,5%), ból głowy (0% vs 3,6% vs 0,5%), zapalenie śluzówki nosa

i gardła (1,7% vs 0% vs 2,5%), UTI (0% vs 3,6% vs 2,0%), ból górnej części brzucha (0% vs 0% vs 0%), dyspepsja (0% vs 0% vs 0%), zapalenie oskrzeli (0% vs 0% vs 1,5%), nadciśnienie tętnicze (0% vs 0% vs 1,0%), biegunka (0% vs 0% vs 0%), wysypka (0% vs 0% vs 0%), kaszel (1,7% vs 0% vs 1,0%), ból stawów (0% vs 0% vs 0,5%), zwiększenie aktywności ALT (0% vs 0% vs 0,5%), pogorszenie RZS (0% vs 3,6% vs 1,0%), wzrost stężenia fosfokinazy kreatyninowej we krwi (0% vs 0% vs 0%), półpasiec (1,7% vs 0% vs 1,0%), wymioty (0% vs 0% vs 0%), nudności (0% vs 0% vs 0,5%), grypa (0% vs 0% vs 0%), zapalenie gardła (0% vs 0% vs 0,5%), wzrost masy ciała (0% vs 7,1% vs 1,0%), wzrost stężenia transferazy gamma-glutamylowej (0% vs 3,6% w porównaniu z 0%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (0% vs 3,6% vs 0%), ból pleców (0% vs 0% vs 1,5%), zapalenie ścięgna (0% vs 0% vs 0%), dysfonia (0% vs 3,6% vs 0%), duszność (0% vs 3,6% vs 0,5%), szmery oddechowe (0% vs 3,6% vs 0%), zwiększenie aktywności AST (0% vs 0% vs 0,5%); w próbie *ORAL Standard* podano także dane na temat odsetka poszczególnych AEs w okresie 6-12. miesiąca u pacjentów, którzy w grupie PBO przeszli na terapię TOFA 5 mg oraz tych, którzy od początku otrzymywali TOFA 5 mg – wyniosły one odpowiednio: URTI (1,8% vs 3,9%), ból głowy (1,8% vs 1,0%), zapalenie śluzówki nosa i gardła (0% vs 3,9%), UTI (0% vs 1,0%), ból górnej części brzucha (0% vs 0,5%), dyspepsja (1,8% vs 1,0%), zapalenie oskrzeli (3,6% vs 2,5%), nadciśnienie tętnicze (1,8% vs 2,9%), biegunka (0% vs 1,5%), wysypka (0% vs 1,5%), kaszel (0% vs 1,0%), ból stawów (0% vs 0%), zwiększenie aktywności ALT (0% vs 1,5%), pogorszenie RZS (0% vs 0%), wzrost aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi (0% vs 0,5%), półpasiec (0% vs 2,0%), wymioty (0% vs 0,5%), nudności (0% vs 1,0%), grypa (0% vs 1,0%), zapalenie gardła (1,8% vs 2,0%), wzrost masy ciała (0% vs 1,0%), wzrost aktywności transferazy gamma-glutamylowej (0% vs 0%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (0% vs 0%), ból pleców (0% vs 1,0%), zapalenie ścięgna (0% vs 0%), dysfonia (0% vs 0%), duszność (0% vs 0%), szmery oddechowe (0% vs 0%), zwiększenie aktywności AST (0% vs 0,5%).

Wzrost	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2

3.4.10.

Wzrost	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2

Wzrost	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura	Ciężar ciała	Temperatura
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2
170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2	170	70	37,2

3.5. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badania RCT, TOFA+csDMARDs vs csDMARDs

- Burmester 2013 (ORAL Step)** Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, Gruben D, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Koncz T, Soma K, Bradley J, Mebus C. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2013; 381(9865):451-460
- Kremer 2012** Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, Gruben D, Kanik KS, Krishnaswami S, Pascual-Ramos V, Wallenstein G, Zwillich SH. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64(4):970-981
- Kremer 2013 (ORAL Sync)** Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, Isaacs JD, Gruben D, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Koncz T, Riese R, Bradley J. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159(4):253-261
- Strand 2015 (ORAL Step)** Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, Mebus CA, Zwillich SH, Gruben D, Wallenstein GV. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis care & research* 2015; 67(4):475-483
- Strand 2017 (ORAL Sync)** Strand V, Kremer JM, Gruben D, Krishnaswami S, Zwillich SH, Wallenstein GV. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69(4):592-598
- Tanaka 2011** Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis care & research* 2011; 63(8):1150-1158
- van der Heijde 2013 (ORAL Scan)** Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzov D, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis and rheumatism* 2013; 65(3):559-570

Badania RCT, TOFA w monoterapii vs placebo

- Coombs 2010 (do Kremer 2009)** Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, Burgos-Vargas R, Wilkinson B, Zerbini CA, Zwillich SH. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2):413-416
- Fleischmann 2012** Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, Connell CA, Gruben D, Krishnaswami S, Wallenstein G, Wilkinson BE, Zwillich SH. 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 and rheumatism* 2012; 64(3):617-629
- Fleischmann 2012a (ORAL Solo)** Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, Gruben D, Wallenstein GV, Zwillich SH, Kanik KS. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6):495-507
- Kremer 2009** Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, Krishnaswami S, Burgos-Vargas R, Wilkinson B, Zerbini CA, Zwillich SH. The safety and efficacy of a JAK in-

hibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis and rheumatism* 2009; 60(7):1895-1905

Strand 2015a (ORAL Solo) Strand V, Kremer J, Wallenstein G, Kanik KS, Connell C, Gruben D, Zwillich SH, Fleischmann R. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. *Arthritis Res Ther* 2015; 17(1)

Tanaka 2015 Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich S. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in japanese patients with active rheumatoid arthritis: A 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol* 2015; 25(4):514-521

Badania RCT, TOFA + MTX vs ADA + MTX vs MTX

Strand 2016 (ORAL Standard) Strand V, van Vollenhoven RF, Lee EB, Fleischmann R, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T, Wilkinson B, Wallenstein G. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(6):1031-1041

van Vollenhoven 2012 (ORAL Standard) van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, Forejtova S, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T, Wallenstein GV, Krishnaswami S, Bradley JD, Wilkinson B. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6):508-519

Badania RCT, TOFA w monoterapii vs TOFA + MTX vs ADA + MTX

Fleischmann 2017 (ORAL Strategy) Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, DeMasi R, Soma K, Zhang R, Takiya L, Tatulych S, Mojcik C, Krishnaswami S, Menon S, Smolen JS, ORAL Strategy investigators. 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;390(10093):457-468. doi:10.1016/S0140-6736(17)31618-5.

Badania bez randomizacji, TOFA

Charles-Schoeman 2016 Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K, Geier J, Kwok K, Riese R. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):261-271.

Chen 2017 Chen Y-M, Huang W-N, Wu Y-D, Lin C-T, Chen Y-H, Chen D-Y, Hsieh T-Y. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis*. June 2017. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211322.

Cohen 2014 Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, Soma K, Nduaka CI, Kwok K, Valdez H, Benda B, Riese R. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(11):2924-2937.

Cohen 2017 Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, Winthrop KL, Charles-Schoeman C, Thirunavukkarasu K, DeMasi R, Geier J, Kwok K, Wang L, Riese R, Wollenhaupt J. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1253-1262.

Curtis 2016b Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1843-7.

Curtis 2016a Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, Soma K, Wang L, Riese R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):831-841.

- Curtis 2017** Curtis JR, Lee EB, Martin G, Mariette X, Terry KK, Chen Y, Geier J, Andrews J, Kaur M, Fan H, Nduaka CI. Analysis of non-melanoma skin cancer across the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical programme. *Clin Exp Rheumatol*. February 2017.
- Iwamoto 2017** Iwamoto N, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Horai Y, Koga T, Kawashiri SY, Aramaki T, Ichinose K, Hirai Y, Tamai M, Nakamura H, Terada K, Origuchi T, Eguchi K, Ueki Y, Kawakami A. Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017; 12(5):e0177057
- Lim 2017** Lim CH, Chen H-H, Chen Y-H, Chen D-Y, Huang W-N, Tsai J-J, Hsieh T-Y, Hsieh C-W, Hung W-T, Lin C-T, Lai K-L, Tang K-T, Tseng C-W, Chen Y-M. The risk of tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients on biologics and targeted therapy: A 15-year real world experience in Taiwan. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178035. doi:10.1371/journal.pone.0178035.
- Winthrop 2014** Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, Kawabata T, Riese R. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014; 66(10):2675-2684
- Winthrop 2016** Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, Kwok K, Lukic T, Mortensen E, Ponce de Leon D, Riese R, Valdez H. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6):1133-1138
- Xie 2016** Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis Rheum* 2016; 68(11):2612-2617
- Yamanaka 2016** Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, Sugiyama N, Yuasa H, Toyoizumi S, Morishima Y, Hirose T, Zwillich S. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: An open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1)

Badania RCT – ETN vs INF

- De Filippis 2006** De Filippis L, Caliri A, Anghelone S, Scibilia G, Lo Gullo R, Bagnato G. Improving outcomes in tumour necrosis factor a treatment: comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor a blocking agents etanercept and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Panminerva Med* 2006; 48(2):129-135

Badania RCT – ADA vs ETN

- Jobanputra 2012 (RED SEA)** Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, Carruthers D, Rankin E, Jordan AC, Faizal A, Goddard C, Pugh M, Bowman SJ, Brailsford S, Nightingale P. 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)

Badania RCT – ADA vs CER

- Smolen 2016 (EXXELERATE)** Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, van Vollenhoven R, Cioffi C, Ecoffet C, Gervitz L, Ionescu L, Peterson L, Fleischmann R. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016; 388(10061):2763-2774

Badania RCT – ADA vs TOC

- Gabay 2013 (ADACTA)** Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Klearman M, Musselman D, Agarwal S, Green J, Kavanaugh A. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381(9877):1541-1.

Badania RCT – ADA

- Chen 2009** Chen DY, Chou SJ, Hsieh TY, Chen YH, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. 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. *J Formos Med Assoc* 2009; 108(4):310-319
- Furst 2003 (STAR)** Furst D E, Schiff M H, Fleischmann R M, Strand V, Birbara C A, Compagnone D, Fischkoff S A, Chartash E K. Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor- α 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* 2003; 30(12):2563-2571
- Kennedy 2014 (ALTARA)** Kennedy WP, Simon JA, Offutt C, Horn P, Herman A, Townsend MJ, Tang MT, Grogan JL, Hsieh F, Davis JC. Efficacy and safety of pateclizumab (anti-lymphotoxin-?) compared to adalimumab in rheumatoid arthritis: a head-to-head phase 2 randomized controlled study (The ALTARA Study). *Arthritis research & therapy* 2014; 16(5):467
- Keystone 2004 (DE019)** Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50(5):1400-1411
- Kim 2007** Kim H-Y, Lee S-K, Song YW, Yoo D-H, Koh E-M, Yoo B, Luo A. 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 J Rheumatol* 2007; 10(1):9-16
- Miyasaka 2008 (CHANGE)** Miyasaka N. 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):252-262.
- Taylor 2017 (RA-BEAM)** Taylor PC, Keystone EC, Heijde D, Weinblatt ME, Carmen Morales L, Gonzaga JR, Yakushin S, Ishii T, Emoto K, Beattie S, Arora V, Gaich C, Rooney T, Schlichting D, Macias WL, Bono S, Tanaka Y. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *New england journal of medicine* 2017; 376(7):652-662
- van der Putte 2004** Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, Riel PL, Settas L, Bijlsma JW, Todesco S, Dougados M, Nash P, Emery P, Walter N, Kaul M, Fischkoff S, Kupper H. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Annals of the rheumatic diseases* 2004; 63(5):508-516.
- van Vollenhoven 2011 (AUGUST II)** van Vollenhoven RF, Kinnman N, Vincent E, Wax S, Bathon J. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase II, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63(7):1782-1792
- Weinblatt 2003 (ARMADA)** Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. 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

Badania RCT – CER

- Choy 2012** Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, Davies O, Stahl HD, Alten R. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(7):1226-1234
- Fleischmann 2009 (FAST4WARD)** Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, Goel N, Brezinschek HP, Innes A, Strand V. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6):805-811.

- Keystone 2008 (RAPID 1)** Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, Landewe R, Vollenhoven RV, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(11):3319-3329
- Schiff 2014** Schiff MH, Kempis J, Goldblum R, Tesser JR, Mueller RB. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase. *Annals of the rheumatic diseases* 2014; 73(12):2174-2177
- Smolen 2008 (RAPID 2)** Smolen J, Landew RB, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, Heijde D. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 68(6):797-804
- Weinblatt 2012 (REALISTIC)** Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, Emery P, Pope J, Massarotti EM, van Vollenhoven RF, Wollenhaupt J, Bingham CO 3rd, Duncan B, Goel N, Davies OR, Dougados M. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(12):2204-2214
- Yamamoto 2014 (J-RAPID)** Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Modern rheumatology* 2014; 24(5):715-724
- Yamamoto 2014a (HIKARI)** Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Modern rheumatology* 2014; 24(4):552-560.

Badania RCT – ETN

- Bae 2013 (APPEAL)** Bae S-C, Gun SC, Mok CC, Khandker R, Nab HW, Koenig AS, Vlahos B, Pedersen R, Singh A. Improved health outcomes with Etanercept versus usual DMARD therapy in an Asian population with established rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14
- Combe 2006** Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Wajdula J, Fatenejad S. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: A double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(10):1357-1362
- Combe 2009 (do Combe 2006)** Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Khandker R, Singh A, Wajdula J, Fatenejad S. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: A double-blind randomised 2-year study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1146-1152
- Gerlag 2010 (ESCAPE)** Gerlag DM, Hollis S, Layton M, Vencovsky J, Braddock M, Tak PP. Preclinical and clinical investigation of a CCR5 antagonist, AZD5672, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Arthritis and rheumatism* 2010; 62(11):3154-3160
- Hobbs 2015** Hobbs K, Deodhar A, Wang B, Bitman B, Nussbaum J, Chung J, Collier DH. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy. *Springerplus* 2015; 4:113.
- Kameda 2010 (JESMR)** Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN

monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: A randomized trial. *Mod Rheumatol* 2010; 20(6):531-538.

**Kameda 2011
(JESMR)**

Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol* 2011; 38(8):1585-1592.

**Kim 2012
(APPEAL)**

Kim HY, Hsu PN, Barba M, Sulaiman W, Robertson D, Vlahos B, Khandker R, Nab H, Freundlich B, Koenig A. Randomized comparison of etanercept with usual therapy in an Asian population with active rheumatoid arthritis: the APPEAL trial. *Int J Rheum Dis* 2012; 15(2):188-196

**Klareskog 2004
(TEMPO)**

Klareskog L, Heijde D, Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2004; 363(9410):675-681

Lan 2004

Lan J-L, Chou S-J, Chen D-Y, Chen Y-H, Hsieh T-Y, Young Jr M. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: A 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Formos Med Assoc* 2004; 103(8):618-623

Machado 2014

Machado DA, Guzman RM, Xavier RM, Simon JA, Mele L, Pedersen R, Ferdousi T, Koenig AS, Kotak S, Vlahos B. Open-label observation of addition of etanercept versus a conventional disease-modifying antirheumatic drug in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the latin american region. *J Clin Rheumatol* 2014; 20(1):25-33

Moreland 1999

Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):478-486.

**O'Dell 2013
(RACAT)**

O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, Lew RA, Cannella AC, Kunkel G, Phibbs CS, Anis AH, Leatherman S, Keystone E. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013; 369(4):307-318

Takeuchi 2013

Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, Yuasa H, Vlahos B. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2013; 23(4):623-633.

**van der Heijde
2006
(TEMPO)**

Van Der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, Tornero-Molina J, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(4):1063-1074

**van der Heijde
2007
(TEMPO)**

Heijde D, Klareskog L, Landewe R, Cantagrel A, Durez P, Herrero-Beaumont G, Molad Y, Codreanu C, Valentini G, Zahora R, Pedersen R, MacPeck D, Wajdula J, Fatenejad S. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2007; 56(12):3928-3939

**van Riel 2006
(ADORE)**

Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, Freundlich B, MacPeck D. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65(11):1478-1483.

- van Riel 2008 (ADORE)** Riel PL, Freundlich B, MacPeck D, Pedersen R, Foehl JR, Singh A. Patient-reported health outcomes in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADORE trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(8):1104-1110.
- Weinblatt 1999** Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340(4):253-259
- Yamanaka 2016 (ENCOURAGE)** Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK, Bae SC, Kasama T, Kobayashi H, Nishioka Y, Ueki Y, Seto Y, Nishinarita M, Tamura N, Kimura N, Saito K, Tomita T, Nawata Y, Suzuki S, Ishigatsubo Y, Munakata Y, Makino Y, Inoue E, Tanaka Y, Takeuchi T. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity-results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. *Mod Rheumatol* 2016; 26(5):651-661

Badania RCT – GOL

- Genovese 2012 (ATTRACT)** Genovese MC, Han C, Keystone EC, Hsia EC, Buchanan J, Gathany T, Murphy FT, Wu Z, Parasuraman S, Rahman MU. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. *J Rheumatol* 2012; 39(6):1185-1191
- Kay 2008** Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(4):964-975
- Keystone 2009 (GO-FORWARD)** Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6):789-796
- Li 2016** Li Z, Zhang F, Kay J, Fei K, Han C, Zhuang Y, Wu Z, Hsia EC. Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, placebo-controlled trial of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(11):1143-1156
- Tanaka 2012 (GO-FORTH)** Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: Results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6):817-824

Badania RCT – INF

- Abe 2006** Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, Hashimoto H, Kondo H, Ichikawa Y, Nagaya I. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(1):37-44
- Kim 2013** Kim J, Ryu H, Yoo DH, Park SH, Song GG, Park W, Cho CS, Song YW. A clinical trial and extension study of infliximab in Korean patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *J Korean Med Sci* 2013; 28(12):1716-1722
- Lipsky 2000 (ATTRACT)** Lipsky PE, Heijde DM, Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *The New England journal of medicine* 2000; 343(22):1594-1602
- Maini 1999** Maini R, Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman

(ATTRACT) G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *ATTRACT Study Group. Lancet (London, England)* 1999; 354(9194):1932-1939

Maini 2004 (ATTRACT) Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, Clair EW, Keenan GF, Heijde D, Marsters PA, Lipsky PE. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50(4):1051-1065

Schiff 2008 (ATTEST) Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldade C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(8):1096-1103

Westhovens 2006 (START) Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, Rahman MU. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1075-1086.

Zhang 2006 Zhang F-C, Hou Y, Huang F, Wu D-H, Bao C-D, Ni L-Q, Yao C. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A preliminary study from China. *APLAR J Rheumatol* 2006; 9(2):127-130

Badania RCT – RTX

Cohen 2006 (REFLEX) Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(9):2793-2806

Cohen 2010 (REFLEX) Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP, Cravets M, Shaw T, Hagerty D. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):1158-1161

Keystone 2008 (REFLEX) Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, Tak PP, Broder MS, Yu E, Cravets M, Magrini F, Jost F. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59(6):785-793

Keystone 2009 (REFLEX) Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, Dougados M, Burmester GR, Greenwald M, Kvien TK, Iliams S, Hagerty D, Cravets MW, Shaw T. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2):216-221

Badania RCT – TOC

Dougados 2013 (ACT-RAY) Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Amital H, Navarro-Sarabia F, Hou A, Bernasconi C, Huizinga TW. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013; 72(1):43-50.

Emery 2008 (RADIATE) Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: Results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(11):1516-1523

- Genovese 2008 (TOWARD)** Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10):2968-2980
- Kaneco 2016 (SURPRISE)** Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Takeuchi T. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 2016; 75(11):1917-1923.
- Kremer 2011 (LITHE)** Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, Ambs P, Fleischmann R. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis and rheumatism* 2011; 63(3):609-621
- Maini 2006 (CHARISMA)** Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(9):2817-2829
- Nishimoto 2004 (STREAM)** Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1761-1769.
- Nishimoto 2007 (SAMURAI)** Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(9):1162-1167.
- Nishimoto 2009 (SATORI)** Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009; 19(1):12-19.
- Smolen 2008a (OPTION)** Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet (London, England)* 2008; 371(9617):987-997
- Strand 2012 (RADIATE)** Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(10):1860-1869
- Yazici 2012 (ROSE)** Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The ROSE study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(2):198-205

3.6. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Boyle DL, Soma K, Hodge J, Kavanaugh A, Mandel D, Mease P, Shurmer R, Singhal AK, Wei N, Rosengren S, Kaplan I, Krishnaswami S, Luo Z, Bradley J, Firestein GS, Kvien TK. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6):1311-1316
- Burgos-Vargas R, Cardiel M, Xibillé D, Pacheco-Tena C, Pascual-Ramos V, Abud-Mendoza C, Mahgoub E, Rahman M, Fan H, Rojo R, García E, Santana K. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Mexico with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses from Phase 3 and LTE studies. *Reumatol Clin*. May 2017. doi:10.1016/j.reuma.2017.04.006.
- Castañeda OM, Romero FJ, Salinas A, Citera G, Mysler E, Rillo O, Radominski SC, Cardiel MH, Jaller JJ, Alvarez-Moreno C, Ponce de Leon D, Castelli G, García EG, Kwok K, Rojo R. Safety of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Latin America Compared With the Rest of the World Population. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(4):193-199. doi:10.1097/RHU.0000000000000498.
- Chen XX, Dai Q, Huang AB, Wu HX, Zhao DB, Li XF, Hu SX, Yang NP, Tao Y, Xu JH, Jiang LD, Bao CD. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with Anbainuo, a novel recombinant human TNFR1I:Fc fusion protein, plus methotrexate versus methotrexate alone or Anbainuo alone in Chinese patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2013; 32(1):99-108
- Chen XX, Li ZG, Wu HX, Zhao DB, Li XF, Xu JH, Tao Y, Yang NP, Hu SX, Huang AB, Jiang LD, Wang GC, Zhang X, Bao CD. A randomized, controlled trial of efficacy and safety of Anbainuo, a bio-similar etanercept, for moderate to severe rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Clin Rheumatol* 2016; 35(9):2175-2183
- Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, Kimball AB, Strand V, Warren RB, Xibille D, Chen Y, Frazier D, Geier J, Proulx J, Marren A. Pregnancy Outcomes in the Tofacitinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Drug Saf* 2016; 39(8):755-762
- Combe B, Dasgupta B, Louw I, Pal S, Wollenhaupt J, Zerbini CA, Beaulieu AD, Schulze-Koops H, Durez P, Yao R, Vastesaeger N, Weng HH. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8):1477-1486
- Conaghan PG, Emery P, Ostergaard M, Keystone EC, Genovese MC, Hsia EC, Xu W, Rahman MU. Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: results of the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(11):1968-1974
- Conaghan PG, Peterfy C, Olech E, Kaine J, Ridley D, Dicarolo J, Friedman J, Devenport J, Troum O. The effects of tocilizumab on osteitis, synovitis and erosion progression in rheumatoid arthritis: results from the ACT-RAY MRI substudy. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(5):810-816.
- Corrado A, Di Bello V, d'Onofrio F, Maruotti N, Cantatore FP. Anti-TNF- α effects on anemia in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. June 2017;394632017714695. doi:10.1177/0394632017714695.
- Nieprawidłowa interwencja – TOF w dawce 10 mg 2 razy dziennie (zalecana 5 mg 2 razy dziennie) vs placebo (oba + MTX).
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – łączne wyniki z badań dla TOFA (*pooled analysis*) dla podgrupy chorych z Meksyku
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – łączne wyniki z badań dla TOFA (*pooled analysis*) dla podgrupy chorych z Ameryki Łacińskiej w porównaniu do populacji z „reszty świata”
- Nieodpowiednia populacja – chorzy na RZS wcześniej nieleczeni DMARDs.
- Nieodpowiednia interwencja – Anbainuo (biorównoważnik etanerceptu) podawany w monoterapii.
- Nieprawidłowa populacja – badanie postmarketingowe oceniające bezpieczeństwo tofacytynibu u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie leczenia tym lekiem – ogółem lek nie jest dopuszczony do stosowania w ciąży, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednią metodę antykoncepcji.
- Nieprawidłowa populacja – badanie *GO-MORE* – ocena w populacji chorych na RZS ustabilizowanych na GOL – w czasie 6 mies. fazy wstępnej wszyscy chorzy otrzymywali GOL w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w ChPL, po czym chorzy z dobrą odpowiedzią na leczenie byli poddawani randomizacji do kontynuacji GOL sc lub GOL iv i sc.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja przedstawia dodatkowe wyniki dla badania *GO-FORWARD*, ocena wyników obrazowania MRI.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza post-hoc do badania *ACT-RAY* (podgrupa chorych).
- Nieodpowiednia interwencja – do badania włączono chorych na RZS i ŁZS, chorzy leczeni byli ETN, ADA lub INF, jednak nie przedstawiono wyników, które mogłyby być wykorzystane w porównaniu pośrednim – wyniki oddzielnie dla chorych na

Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L, Mebus CA, Terry KK, Biswas P, Jones TV. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):390-400.

Curtis JR, Zhang R, Krishnaswami S, Anisfeld A, Chen Y, Strengholt S, Chen C, Geier J. Use of a risk characterisation approach to contextualise the safety profile of new rheumatoid arthritis treatments: a case study using tofacitinib. *Clin Rheumatol* 2017; 36(3):683-688

Dougados M, Huizinga TW, Choy EH, Bingham CO 3rd, Aassi M, Bernasconi C. Evaluation of the Disease Activity Score in Twenty-Eight Joints-Based Flare Definitions in Rheumatoid Arthritis: Data From a Three-Year Clinical Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(12):1762-1766.

Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Gerli R, Hansen MS, Amital H, Xavier RM, Troum O, Bernasconi C, Huizinga TW. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(5):803-809.

Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350(25):2572-2581

Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, Latinis K, Abud-Mendoza C, Szczepanski LJ, Roschmann RA, Chen A, Armstrong GK, Douglass W, Tyrrell H. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SE-RENE)). *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9):1629-1635

Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, Van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5):1390-1400

Fleischmann R, Mease P, Schwartzman S, Hwang L-J, Soma K, Connell C, Takiya L, Bananis E. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol* 2017; 36(1):15-24

Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, Weisman M, Wallace DJ, Cruess J, Khanna D, Eckel G, Yeilding N, Callegari P, Visvanathan S, Rojas J, Hegedus R, George L, Mamun K, Gilmer K, Troum O. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):893-899

Furst DE, Shaikh SA, Greenwald M, Bennett B, Davies O, Luijckens K, Staelens F, Koetse W, Bertin P. Two dosing regimens of certolizumab pegol in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research* 2015; 67(2):151-160

Gashi AA, Rexhepi S, Berisha I, Kryeziu A, Ismaili J, Krasniqi G. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic DMARDs (Rituximab and Etanercept). *Med Arch* 2014; 68(1):51-53

RZS i ŁZS

Brak poszukiwanych punktów końcowych – łączne wyniki z badań dla TOFA (*pooled analysis*), ocena w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku pacjentów: starsi i młodszy

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja opisuje badanie metodologiczne mające na celu ocenę, jak duża populacja musi zostać poddana ekspozycji na tofacytynib, by z odpowiednią mocą statystyczną móc wykazać różnice wobec biologicznych leków DMARD. Dane dla tofacytynibu zaczerpnięto z różnych badań.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyniki badania ACT-RAY z późniejszego okresu leczenia (3 lata) – w okresie 52 do 104 tygodnie chorzy z utrzymującą się remisją (DAS28 < 2,6 w dwóch kolejnych pomiarach) mieli wycofany tocilizumab i byli dalej poddawani obserwacji.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyniki badania ACT-RAY z późniejszego okresu leczenia (52 tyg.), kiedy już dodawano różne csDMARDs do aktualnie stosowanej terapii u chorych z niewystarczającą skutecznością terapii (kilka różnych modyfikacji terapii).

Nieodpowiednia populacja – chorzy na RZS, bez niepowodzenia leczenia lekami biologicznymi (wyłącznie po niepowodzeniu MTX).

Nieodpowiednia populacja – chorzy na RZS, bez niepowodzenia leczenia lekami biologicznymi (wyłącznie po niepowodzeniu MTX).

Nieodpowiednia populacja – badanie *DANCER* – włączano chorych po niepowodzeniu klasycznych DMARDs lub leków biologicznych – lekami anty-TNF było wcześniej leczonych około 30% chorych, a RTX (wg programu lekowego) powinien być stosowany po terapii biologicznej, w związku z czym większość ocenianej populacji nie spełnia tego kryterium

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania *ORAL Scan* – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowanej dawki MTX.

Nieprawidłowa populacja – chorzy na RZS po niepowodzeniu ETN, randomizacja do kontynuacji ETN lub zmiany na INF – badanie *OPPOSITE*.

Nieprawidłowa populacja – badanie *DOSEFLEX* – ocena w populacji chorych na RZS ustabilizowanych na CER – w czasie 16-tyg. fazy wstępnej (run in) bez zaślepienia (open-label) wszyscy chorzy otrzymywali CER w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w ChPL, po czym chorzy z odpowiedzią ACR20 byli poddani randomizacji do grup CER vs placebo.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie oceniano parametrów które mogły zostać wykorzystane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

Glinatsi D, Heiberg MS, Rudin A, Nordström D, Haavardsholm EA, Gudbjornsson B, Østergaard M, Uhlig T, Grondal G, Hørslev-Petersen K, van Vollenhoven R, Hetland ML. Head-to-head comparison of aggressive conventional therapy and three biological treatments and comparison of two de-escalation strategies in patients who respond to treatment: study protocol for a multicenter, randomized, open-label, blinded-assessor, phase 4 study. *Trials*. 2017;18(1):161. doi:10.1186/s13063-017-1891-x.

Harnett J, Curtis JR, Gerber R, Gruben D, Koenig A. Initial Experience with Tofacitinib in Clinical Practice: Treatment Patterns and Costs of Tofacitinib Administered as Monotherapy or in Combination with Conventional Synthetic DMARDs in 2 US Health Care Claims Databases. *Clin Ther* 2016; 38(6):1451-1463

Harnett J, Gerber R, Gruben D, Koenig AS, Chen C. Evaluation of real-world experience with tofacitinib compared with adalimumab, etanercept, and abatacept in Ra patients with 1 previous biologic DMARD: Data from a U.S. administrative claims database. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22(12):1457-1471

Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C, Pedersen R, Freundlich B, Fatenejad S. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65(3):328-334

Hu D, Bao C, Chen S, Gu J, Li Z, Sun L, Han X, Ni L. A comparison study of a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein (rhTNFR:Fc) and methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis in China. *Rheumatol Int* 2009; 29(3):297-303.

Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Xu S, Rahman MU. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):1129-1135

Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, Gaich C, DeLozier AM, Dudek A, Zamora JV, Cobos JAC, Rooney T, Bono S de, Arora V, Linetzky B, Weinblatt ME. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis*. August 2017. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211259.

Kim JW, Choi IA, Lee EY, Song YW, Lee EB. Tofacitinib prevents radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2013; 28(8):1134-1138

Kubo S, Yamaoka K, Amano K, Nagano S, Tohma S, Suematsu E, Nagasawa H, Iwata K, Tanaka Y. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2017

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1998; 41(9):1552-1563

Nieodpowiednia populacja – w badaniu uwzględniono chorych na RZS, którzy nie byli wcześniej leczeni DMARDs (*DMARDs naive*)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – opis schematów leczenia RZS zawierających TOF i kosztów terapii w praktyce klinicznej na podstawie dwóch baz danych medycznych.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – opis schematów leczenia RZS zawierających TOF i kosztów terapii w praktyce klinicznej na podstawie baz danych medycznych.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przedstawione w publikacji wyniki HAQ-DI podano bez miar rozrzutu, dlatego nie mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Nieprawidłowa populacja – z badania wykluczano pacjentów z niepowodzeniem MTX.

Nieodpowiedni rodzaj badania – wyniki próby *GO-FORWARD* po 1 roku terapii; w badaniu od 16 tygodnia pacjenci pierwotnie randomizowani mogli zmieniać przypisane leczenie, więc wyniki obejmują chorych z różnych grup.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania RA-BEAM włączonego do porównania pośredniego - ocena punktów końcowych ocenianych przez pacjentów, w porównaniu pośrednim nie uwzględniano wyników oceny jakości życia

Nieprawidłowa interwencja – publikacja opisuje pacjentów biorących udział w koreańskim badaniu składającym się z 2 części: w pierwszej chorzy otrzymywali różne dawki tofacytynibu, a w kolejnej dawkę 5 mg bid; przedstawione wyniki dotyczą całego okresu obserwacji, a więc obejmują pacjentów otrzymujących przez 6 miesięcy różne dawki tofacytynibu – brak wyników dla dawki 5 mg bid.

Nieprawidłowa interwencja – próba oceniająca utrzymywanie się efektu leczniczego tofacytynibu po jego odstawieniu; opisano chorych z różnych badań bez informacji o stosowanej dawce leku.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w próbie nie oceniano punktów końcowych skuteczności, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim; w ramach oceny bezpieczeństwa, z danych które potencjalnie mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim przedstawiono zakończenie leczenia z powodu AEs – nie odnotowano jednak żadnych zdarzeń w obu rozpatrywanych grupach,

Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M, Agarwal S, Yin M, Kelman A. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol* 2010; 37(5):917-927

Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, Kalsi J, Eames J, Leirisalo-Repo M. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab - Results of the dose-ranging assessment: International clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) trial. *J Rheumatol* 2008; 35(1):20-30

Pavelka K, Akkoç N, Al-Maini M, Zerbini CAF, Karateev DE, Nasonov EL, Rahman MU, Pedersen R, Dinh A, Shen Q, Vasilescu R, Kotak S, Mahgoub E, Vlahos B. Maintenance of remission with combination etanercept-DMARD therapy versus DMARDs alone in active rheumatoid arthritis: results of an international treat-to-target study conducted in regions with limited biologic access. *Rheumatol Int.* June 2017. doi:10.1007/s00296-017-3749-7.

Pope J, Bingham CO 3rd, Fleischmann RM, Dougados M, Massarotti EM, Wollenhaupt J, Duncan B, Coteur G, Weinblatt ME. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis and correlation with clinical measures of disease activity. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:343

Quach LT, Chang BH, Brophy MT, Soe Thwin S, Hannagan K, O'Dell JR. Rheumatoid arthritis triple therapy compared with etanercept: difference in infectious and gastrointestinal adverse events. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(3):378-383

Radominski SC, Cardiel MH, Citera G, Goecke A, Jaller JJ, Lomonte ABV, Miranda P, Velez P, Xibillé D, Kwok K, Rojo R, Garcia EG. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of Latin American patients with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses of Phase 3 and long-term extension studies. *Reumatol Clin.* 2017;13(4):201-209. doi:10.1016/j.reuma.2016.04.010.

Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF, Samborski W, Berenbaum F, Davies OR, Koetse W, Purcaru O, Bennett B, Burkhart H. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: The CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014

Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landew? R, Wollenhaupt J, Gaylis N, Murphy FT, Neal JS, Zhou Y, Visvanathan S, Hsia EC, Rahman MU. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet (London, England)* 2009; 374(9685):210-221.

Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, Lehane PB, Agarwal S. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(12):1505-1513

Strand V, Mease P, Burmester GR, Nika E, Vollenhoven R, Combe B, Keystone EC, Kavanaugh A. Rapid and sustained

więc nie można było włączyć tego badania do sieci porównania pośredniego.

Nieodpowiednia populacja – chorzy leczeni wstępnie rytuksymabem przed randomizacją, randomizacji poddano chorych bez odpowiedzi na leczenie (ocena ponownego leczenia rytuksymabem po jego niepowodzeniu).

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w publikacji nie przedstawiono danych, które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Nieodpowiednia populacja – chorzy przeleczeni ETN+DMARD, następnie pacjenci wykazujący odpowiedź na leczenie byli poddawani randomizacji I otrzymywali ETN+DMARD vs DMARD

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza post-hoc do badania *REALISTIC* (NCT00717236) – ocena punktów końcowych ocenianych przez chorych, wyniki przedstawiono bez podziału na interwencje.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza bezpieczeństwa do badania *RACAT*, w której dokładnie analizowane określone rodzaje zdarzeń niepożądanych. Brak nowych (w stosunku do głównej publikacji) danych, które można by wykorzystać w porównaniu pośrednim. Brak poszukiwanych punktów końcowych – łączne wyniki z badań dla TOFA (*pooled analysis*) dla podgrupy chorych z Ameryki Łacińskiej

Nieprawidłowa populacja – do badania włączano chorych na RZS z nasileniem łagodnym do umiarkowanego (SJC i TJC ≥ 2), co znacznie odstaje od kryteriów włączenia w pozostałych badaniach włączonych do raportu (nasilenie umiarkowane do ciężkiego).

Nieprawidłowa interwencja – badanie *GO-AFTER*, w którym włączano chorych z niepowodzeniem anty-TNF; niepowodzenie klasycznych DMARDs nie było wymagane (ok 30% wcześniej nieleczonych csDMARDs); ponieważ pacjenci mogli kontynuować bazową terapię csDMARDs, lecz nie było to wymagane, a ok 30% chorych nie było wcześniej leczonych csDMARDs, można założyć że przynajmniej 30% pacjentów w badaniu otrzymywało golimumab w monoterapii (interwencja ta nie była oceniana w niniejszej analizie).

Nieodpowiednia populacja – chorzy na RZS, bez niepowodzenia leczenia lekami biologicznymi (wyłącznie po niepowodzeniu MTX).

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przedstawione w publikacji wyniki HAQ-DI podano bez miar rozrzutu, dlatego

improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis research & therapy* 2009; 11(6):R170

Strand V, Smolen JS, van Vollenhoven RF, Mease P, Burmester GR, Hiepe F, Khanna D, Nikai E, Coteur G, Schiff M. Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6):996-1002

Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-mono study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(9):1488-1495.

Tam LS, Shang Q, Li EK, Wang S, Li RJ, Lee KL, Leung YY, Ying KY, Yim CW, Kun EW, Leung MH, Li M, Li TK, Zhu TY, Chui RK, Tseung L, Yu SL, Kuan WP, Yu CM. Infliximab is associated with improvement in arterial stiffness in patients with early rheumatoid arthritis -- a randomized trial. *J Rheumatol* 2012; 39(12):2267-2275

Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Baker D, Ishii Y, Yoshinari T. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of the randomized GO-FORTH trial. *Mod Rheumatol* 2016; 26(4):481-490

Two-year safety and efficacy experience in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis treated with etanercept and conventional disease-modifying antirheumatic drugs in the Latin American region. *Open Rheumatology Journal* 10 (pp 13-25), 2016 Date of Publication: 01 Feb 2016 2016

Weinblatt ME, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Emery P, Huizinga TW, Cutolo M, van der Heijde D, Duncan B, Davies O, Luijckens K, Dougados M. Twenty-eight-week results from the REALISTIC phase IIIb randomized trial: efficacy, safety and predictability of response to certolizumab pegol in a diverse rheumatoid arthritis population. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:325

Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, Tanaka Y, Yamaoka K, Valdez H, Hirose T, Nduaka CI, Wang L, Mendelsohn AM, Fan H, Chen C, Bananis E. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. August 2017. doi:10.1002/art.40189.

nie mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *RAPID 2*, brak nowych (w stosunku do głównej publikacji) danych, które można by wykorzystać w porównaniu pośrednim.

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu oceniano golimumab w monoterapii (interwencja ta nie była oceniana w niniejszej analizie).

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie ocenia wpływ infliksymabu na parametry związane ze sztywnością naczyń krwionośnych, co nie było przedmiotem oceny niniejszej analizy.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – końcowe wyniki badania *GO-FORTH* – przedstawiono wyniki z 52, 104 i 156 tygodnia, czyli okresu kiedy wszyscy chorzy otrzymywali GOL + MTX

Nieprawidłowy rodzaj badania – dodatkowa faza do Machado 2014 – chorzy którzy ukończyli 24 tyg. terapii w pierwszej fazie mogli wziąć udział w 104-tyg. fazie wydłużonej, w której otrzymywali leczenie na podstawie odpowiedzi na wcześniejszą terapię (brak randomizacji).

Brak poszukiwanych punktów końcowych – faza wydłużona (OLE) do badania *REALISTIC* (NCT00717236) – wyniki z 28 tygodnia, kiedy wszyscy chorzy dostawali CER.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena ryzyka wystąpienia zakażenia półpaścem u chorych na RZS leczonych tofacytynibem w ramach badań I, II, III fazy oraz faz wydłużonych; w publikacji oceniano związek ryzyka zakażenia półpaścem z rodzajem terapii dodanej do TOFA (kortykosteroidy lub klasyczne DMARDs)

3.7. Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Bergth 2017** Bergth E, Gerber RA, Gruben D, Lukic T, Makin C, Wallenstein G. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol* 2017; 2017:8417249
- Hazlewood 2016** Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. 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, Issue 8. Art. No.: CD010227. DOI: 10.1002/14651858.CD010227.pub2.
- Hazlewood 2016a** Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: Abridged cochrane Systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Online)* 2016; 353
- Lee 2016** Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(11):1103-1111
- Park 2017** Park S-K, Lee M-Y, Jang E-J, Kim H-L, Ha D-M, Lee E-K. A comparison of discontinuation rates of tofacitinib and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):689-699.
- Park 2017** Park S-K, Lee M-Y, Jang E-J, Kim H-L, Ha D-M, Lee E-K. A comparison of discontinuation rates of tofacitinib and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):689-699.
- Singh 2016** Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, Maxwell LJ, Shah NP, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD012183. DOI: 10.1002/14651858.CD012183.
- Singh 2016a** Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11:CD012437
- Singh 2017** Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network metaanalysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012591. DOI: 10.1002/14651858.CD012591.
- Vieira 2016** Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein GV. Tofacitinib Versus Biologic Treatments in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results From a Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2016; 38(12):2628-2641.e5
- Wells 2017** Wells AF, Curtis JR, Betts KA, Douglas K, Du EX, Ganguli A. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Tumor Necrosis Factor-Alpha Experienced Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther*. July 2017. doi:10.1016/j.clinthera.2017.06.013.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

- Maneiro 2017** Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-

analysis. Semin Arthritis Rheum 2017

- Salgado 2014** Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2014; 73(5):871-882
- Souto 2014** Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. Rheumatology (Oxford). 2014;53(10):1872-1885.
- Souto 2015** Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum 2015; 67(1):117-127
- Strand 2015b** Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, Checchio T, Tensfeldt TG, Hoffman E, Riese R, Boy M, Gomez-Reino JJ. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Res Ther 2015; 17:362
- Tarp 2017** Tarp S, Eric Furst D, Boers M, Luta G, Bliddal H, Tarp U, Heller Asmussen K, Brock B, Dossing A, Schjodt Jorgensen T, Thirstrup S, Christensen R. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2017; 56(3):417-425

3.8. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

- Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskeletal Disord* 2013; 14
- Boyce EG, Vyas D, Rogan EL, Valle-Oseguera CS, O'Dell KM. Impact of tofacitinib on patient outcomes in rheumatoid arthritis - review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas* 2016; 7:1-12
- Buckley F, Finckh A, Huizinga TW, Dejonckheere F, Jansen JP. 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. *J Mag Care Spec Pharm* 2015; 21(5):409-423
- Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, Dougados M, Bijlsma J, Burmester G, Scholte M, van Vollenhoven R, Landewe R. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6):1102-1107
- Cutolo M, Meroni M. Clinical utility of the oral JAK inhibitor tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Inflamm Res* 2013; 6(1):129-136
- Fleischmann R, Kremer J, Tanaka Y, Gruben D, Kanik K, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein G, Wilkinson B, Zwillich SH, Keystone E. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: review of key Phase 2 studies. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(12):1216-1225
- Fleischmann R. A review of tofacitinib efficacy in rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate. *Expert Opin Pharmacother*. August 2017:1-9. doi:10.1080/14656566.2017.1370453.
- Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS, Gossec L. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis (Provisional abstract). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014; 73(3):510-515
- He Y, Wong AY, Chan EW, Lau WC, Man KK, Chui CS, Worsley AJ, Wong IC. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord* 2013; 14:298
- Niewłaściwa data publikacji (2013 rok)
- Brak metaanalizy danych z badań (prezentowane wyniki z pojedynczych badań, analizowane w sposób opisowy); brak informacji o dacie wykonanego wyszukiwania
- Niewłaściwa data publikacji (2015 rok)
- Brak metaanalizy danych z badań (prezentowane wyniki z pojedynczych badań, analizowane w sposób opisowy)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opis użyteczności klinicznej tofacytynibu w leczeniu RZS
- Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opis skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w leczeniu chorych na aktywną postać RZS; przegląd na podstawie kluczowych badań II fazy
- Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opis skuteczności klinicznej tofacytynibu w leczeniu RZS, po niepowodzeniu MTX
- Niewłaściwa data publikacji (2014 rok)
- Niewłaściwa data publikacji (2013 rok)

Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2014; 36(7):1074-1086

Niewłaściwa data publikacji (2014 rok) oraz brak metaanalizy danych z badań (prezentowane wyniki z pojedynczych badań, analizowane w sposób opisowy)

Kawalec P, Mikrut A, Winiewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2013; 32(10):1415-1424

Niewłaściwa data publikacji (2013 rok)

Lee YH, Bae SC, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, with or without methotrexate, in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* 2015; 35(12):1965-1974

Niewłaściwa data publikacji (2015 rok)

Lopez-Olivo MA, Bavineni M, Suarez-Almazor ME. Tofacitinib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD010476. DOI: 10.1002/14651858.CD010476.

Protokół przeglądu Cochrane - opis metodyki przeglądu systematycznego, w którym ocenie zostanie poddana terapia tofacytynibem u chorych na RZS

Lopez-Olivo MA, Lu H, Tayar JH. Review of tofacitinib in rheumatoid arthritis. *Clin Invest* 2015; 5(1):23-38

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opis skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w leczeniu RZS

Ni H, Moe S, Myint KT, Htet A. Oral janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *ISRN Rheumatol* 2013; 2013:357904.

Niewłaściwa data publikacji (2013 rok)

O'Dell KM, Rummel AE. Tofacitinib: A novel oral janus kinase inhibitor for rheumatoid arthritis. *Formulary* 2012; 47(10):350-353

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - monografia na temat tofacytynibu w leczeniu RZS

Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, van der Heijde D, Winthrop K, Landewe R. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3):529-535

Przegląd systematyczny mający na celu ocenę bezpieczeństwa syntetycznych i biologicznych DMARDs (w tym tofacytynibu) w populacji chorych na RZS; wyniki metaanaliz przedstawiono dla poszczególnych grup leków, w związku z czym brak jest oddzielnych wyników dla tofacytynibu

Scott LJ. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *Drugs* 2013; 73(8):857-874

Niewłaściwa data publikacji (2013 rok) oraz brak metaanalizy danych z badań (prezentowane wyniki z pojedynczych badań, analizowane w sposób opisowy)

Singh JA, Hossain A, Mudano AS, Tanjong Ghogomu E, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Maxwell LJ, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD012657. DOI: 10.1002/14651858.CD012657.

Przegląd systematyczny Cochrane mający na celu ocenę leków biologicznych i tofacytynibu w terapii chorych na RZS, nie leczonych wcześniej metotreksatem

Song GG, Bae SC, Lee YH. Efficacy and safety of tofacitinib for active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate or disease-modifying antirheumatic drugs: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Intern Med* 2014; 29(5):656-663

Niewłaściwa data publikacji (2014 rok)

Vyas D, O'Dell KM, Bandy JL, Boyce EG. Tofacitinib: The First Janus Kinase (JAK) inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2013; 47(11):1524-1531

Niewłaściwa data publikacji (2013 rok) oraz brak metaanalizy danych z badań (prezentowane wyniki z pojedynczych badań, analizowane w sposób opisowy)

Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, Yao L, Wang Q, Chen Y. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): A systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol 2014; 33(2):165-173

Niewłaściwa data publikacji (2014 rok)

3.9. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 31 sierpnia 2017 r.

Tabela 188. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	tofacitinib[all]	644
2	etanercept[all]	7207
3	adalimumab[all]	6085
4	infliximab[all]	12104
5	tocilizumab[all]	1966
6	golimumab[all]	787
7	certolizumab[all]	895
8	rituximab[all]	18041
9	rheumatoid arthritis[all]	133996
10	(#1 AND #9)	307
11	(#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)	37700
12	(#9 AND #11)	7685
13	randomized controlled trial[pt]	441214
14	random allocation[mh]	91400
15	random*[tiab]	925209
16	controlled[tiab]	629709
17	(#13 OR #14 OR #15 OR #16)	1451403
18	(#12 AND #17)	1368
19	(#10 OR #18)	1641

Tabela 189. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	tofacitinib AND [embase]/lim	2220
2	etanercept AND [embase]/lim	25632

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
3	adalimumab AND [embase]/lim	23904
4	infliximab AND [embase]/lim	39431
5	tocilizumab AND [embase]/lim	7329
6	golimumab AND [embase]/lim	4339
7	certolizumab AND [embase]/lim	4959
8	rituximab AND [embase]/lim	59573
9	'rheumatoid arthritis'/de AND [embase]/lim	136464
10	#1 AND #9	1043
11	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	112933
12	#9 AND #11	21120
13	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	364164
14	randomization:de AND [embase]/lim	47615
15	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1022244
16	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	666154
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	1457974
18	#12 AND #17	3335
19	#10 OR #18	4265

Tabela 190. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	tofacitinib in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	244
2	etanercept in Trials	1175
3	adalimumab in Trials	1288
4	infliximab in Trials	1292
5	tocilizumab in Trials	385
6	golimumab in Trials	331
7	certolizumab in Trials	290
8	rituximab in Trials	2199
9	rheumatoid arthritis in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	9696

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
10	#1 and #9 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	133
11	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 in Trials	5853
12	#9 and #11 in Trials	1626
13	#10 or #12	1727

3.10. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.11. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	31
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	32
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	33
Tabela 4. Schemat PICOS.....	34
Tabela 5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do raportu.	42
Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX vs PBO + MTX i TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX.....	55
Tabela 7. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX w porównaniu z terapią PBO + MTX.	56
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX w porównaniu z terapią PBO + MTX.....	58
Tabela 9. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA (mono lub + MTX) w porównaniu z terapią ADA + MTX.	59
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA (mono lub + MTX) w porównaniu z terapią ADA (+ MTX).	60
Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX vs PBO + MTX i TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX.....	63
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX vs PBO + MTX i TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX.	68
Tabela 13. Graficzna prezentacja interwencji stosowanych w danych okresach obserwacji w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX vs PBO + MTX i TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX.....	73
Tabela 14. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX vs PBO + MTX i TOFA (mono lub + MTX) vs ADA + MTX.....	75
Tabela 15. Punkty końcowe i okresy obserwacji uwzględnione w ocenie efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z MTX).	77
Tabela 16. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR20; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	79
Tabela 17. Liczba i odsetek chorych z z odpowiedzią ACR50; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	80
Tabela 18. Liczba i odsetek chorych z z odpowiedzią ACR70; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	82
Tabela 19. Wynik oceny niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.....	84

<i>Tabela 20. Wskaźnik aktywności choroby DAS28(OB) lub DAS28(CRP); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.</i>	87
<i>Tabela 21. Liczba i odsetek chorych uzyskujących remisję choroby; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard i Kremer 2012.</i>	89
<i>Tabela 22. Liczba i odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie ORAL Step i ORAL Scan.</i>	91
<i>Tabela 23. Zmiana aktywności choroby, ocena VAS przez badacza; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011.</i>	92
<i>Tabela 24. Zmiana aktywności choroby, ocena VAS przez pacjenta; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.</i>	93
<i>Tabela 25. Zmiana liczby stawów wrażliwych/bolesnych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011.</i>	94
<i>Tabela 26. Zmiana liczby stawów obrzękniętych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011.</i>	96
<i>Tabela 27. Ocena bólu przez pacjenta, skala VAS; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie Kremer 2012, ORAL Step, Tanaka 2011, ORAL Sync, ORAL Standard.</i>	97
<i>Tabela 28. Ocena jakości życia – podskala PCS i MCS kwestionariusza SF-36; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Standard, ORAL Sync.</i>	99
<i>Tabela 29. Ocena jakości życia – zmiany punktacji poszczególnych domen kwestionariusza SF-36; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Standard, ORAL Sync.</i>	100
<i>Tabela 30. Ocena jakości życia – kwestionariusz EQ-5D; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step.</i>	107
<i>Tabela 31. Zmiana punktacji skali FACIT-F; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Sync, ORAL Step, ORAL Standard.</i>	107
<i>Tabela 32. Zmiana punktacji skali MOS Sleep Scale; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Sync, ORAL Step, ORAL Standard.</i>	108
<i>Tabela 33. Liczba i odsetek chorych uzyskujących remisję choroby wg SDAI ($\leq 3,3$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step.</i>	110
<i>Tabela 34. Liczba i odsetek chorych uzyskujących remisję choroby wg ACR-EULAR (wg definicji Boole’a); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step.</i>	110
<i>Tabela 35. Liczba i odsetek chorych z dobrą odpowiedzią wg EULAR; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie Kremer 2012.</i>	111
<i>Tabela 36. Zmiany ogólnego wyniku skali SHS oraz jej dwóch składowych ES oraz JNS po 6 miesiącach leczenia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie ORAL Scan.</i>	112
<i>Tabela 37. Odsetek chorych ze zmianą mTSS lub ES o $\leq 0,5$ po 6 miesiącach leczenia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie ORAL Scan.</i>	112
<i>Tabela 38. Liczba i odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę HAQ-DI; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012, Tanaka 2011.</i>	113

Tabela 39. Liczba i odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę wskaźników PROs (\geq MCID); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard i Tanaka 2011.	115
Tabela 40. Liczba i odsetek chorych z AEs ogółem; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard i Kremer 2012.	127
Tabela 41. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	128
Tabela 42. Liczba i odsetek chorych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie Kremer 2012.	130
Tabela 43. Liczba i odsetek chorych z AEs prowadzącymi do przerwania leczenia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011. ..	130
Tabela 44. Liczba i odsetek zgonów; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	131
Tabela 45. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA + MTX vs MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	133
Tabela 46. Liczba zdarzeń niepożądanych i liczba zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badanie ORAL Sync.	139
Tabela 47. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR20; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	141
Tabela 48. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR50; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	142
Tabela 49. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR70; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	144
Tabela 50. Liczba i odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę HAQ-DI (o $\geq 0,22$ pkt); TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	145
<i>Tabela 51. Liczba i odsetek chorych uzyskujących remisję choroby, TOFA + MTX vs ADA+MTX, badania ORAL Strategy i ORAL Standard.</i>	<i>147</i>
Tabela 52. Liczba i odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby (LDA), TOFA + MTX vs ADA+MTX, badanie ORAL Strategy.	149
Tabela 53. Średnia zmiana aktywności choroby względem wartości wyjściowej [pkt]; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy i ORAL Standard.	149
Tabela 54. Liczba i odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę wskaźników PROs (\geq MCID); TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Standard (Strand 2016).	151
Tabela 55. Średnia zmiana wskaźników PROs względem wartości wyjściowych; TOFA + MTX vs ADA+MTX, badanie ORAL Standard (Strand 2016).	152
Tabela 56. Ocena skuteczności – wyniki dychotomiczne; TOFA mono vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy.	154
Tabela 57. Ocena skuteczności – wyniki ciągłe; TOFA mono vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy.	156

Tabela 58. Liczba i odsetek chorych z AEs ogółem; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy.	157
Tabela 59. Liczba i odsetek chorych z TEAEs; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Standard.	158
Tabela 60. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy.	158
Tabela 61. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	159
Tabela 62. Liczba i odsetek chorych przerywających leczenie przedwcześnie z powodu AEs; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	160
Tabela 63. Liczba i odsetek chorych z poważnymi AEs; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy.	161
Tabela 64. Liczba i odsetek zgonów; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	162
Tabela 65. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi zakażeniami; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	163
Tabela 66. Liczba i odsetek chorych z zakażeniami górnych dróg oddechowych, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	164
Tabela 67. Liczba i odsetek chorych z podwyższeniem aktywności ALT, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	165
Tabela 68. Liczba i odsetek chorych z zapaleniem nosa i gardła, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	166
Tabela 69. Liczba i odsetek chorych z zakażeniem dróg moczowych, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	167
Tabela 70. Liczba i odsetek chorych z nudnościami, TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	168
Tabela 71. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs raportowanymi tylko w badaniu ORAL Standard; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Standard.	169
Tabela 72. Liczba i odsetek chorych z AEs specjalnego znaczenia; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	171
Tabela 73. Ocena parametrów laboratoryjnych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Standard.	172
Tabela 74. Ocena parametrów laboratoryjnych – liczba chorych z danym zdarzeniem; TOFA mono vs ADA + MTX i TOFA + MTX vs ADA + MTX; badanie ORAL Strategy.	173
Tabela 75. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo i adalimumabem.	176
Tabela 76. Przeptyw chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo i adalimumabem.	178

Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo i adalimumabem.	179
Tabela 78. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo i adalimumabem.	181
Tabela 79. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo i adalimumabem.	184
Tabela 80. Graficzna prezentacja interwencji stosowanych w danych okresach obserwacji w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo i adalimumabem.	186
Tabela 81. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo i adalimumabem.	187
Tabela 82. Punkty końcowe i okresy obserwacji uwzględnione w ocenie efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo.	189
Tabela 83. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR20; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	190
Tabela 84. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR50; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	191
Tabela 85. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią ACR70; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	193
<i>Tabela 86. Wynik oceny niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.</i>	<i>194</i>
Tabela 87. Liczba i odsetek chorych uzyskujących minimalnie klinicznie istotną poprawę HAQ-DI; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	196
<i>Tabela 88. Wskaźnik aktywności choroby DAS28(OB) lub DAS28(CRP); TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.</i>	<i>199</i>
Tabela 89. Liczba i odsetek chorych uzyskujących remisję choroby; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, ORAL Solo i Tanaka 2015.	201
Tabela 90. Liczba i odsetek chorych uzyskujących niską aktywność choroby; TOFA mono vs placebo; badanie ORAL Solo.	202
<i>Tabela 91. Zmiana aktywności choroby, ocena VAS przez badacza; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.</i>	<i>203</i>
<i>Tabela 92. Zmiana aktywności choroby, ocena VAS przez pacjenta; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.</i>	<i>204</i>
<i>Tabela 93. Zmiana liczby stawów wrażliwych/bolesnych; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.</i>	<i>205</i>
<i>Tabela 94. Zmiana liczby stawów obrzękniętych; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.</i>	<i>206</i>

Tabela 95. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi odpowiedziami wg EULAR; TOFA mono vs placebo; badanie Kremer 2009.	207
<i>Tabela 96. Ocena bólu, ocena VAS przez pacjenta; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.</i>	<i>208</i>
<i>Tabela 97. Ocena jakości życia – podskala PCS i MCS kwestionariusza SF-36; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.</i>	<i>209</i>
<i>Tabela 98. Ocena jakości życia – zmiany punktacji poszczególnych domen kwestionariusza SF-36; TOFA mono vs placebo; badanie ORAL Solo.</i>	<i>212</i>
<i>Tabela 99. Zmiana punktacji skali FACIT-F; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo i Tanaka 2015.</i>	<i>217</i>
<i>Tabela 100. Zmiana punktacji skali MOS Sleep Scale; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo. .</i>	<i>218</i>
Tabela 101. Liczba i odsetek chorych uzyskujących zmianę istotną klinicznie w podskalach PCS i MCS kwestionariusza SF-36; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015. ..	218
Tabela 102. Liczba i odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę poszczególnych kategorii kwestionariusza SF-36 i wskaźników PROs (\geq MCID); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	220
Tabela 103. Ocena skuteczności; TOFA mono vs ADA mono; badanie Fleischmann 2012.....	226
Tabela 104. Liczba i odsetek chorych z AEs ogółem; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	228
Tabela 105. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; TOFA mono vs placebo; badanie Kremer 2009.....	229
Tabela 106. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; TOFA mono vs placebo; badanie Kremer 2009.....	229
Tabela 107. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	230
Tabela 108. Liczba i odsetek chorych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012 i Tanaka 2015.....	232
Tabela 109. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	233
Tabela 110. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	235
Tabela 111. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; TOFA mono vs ADA mono; badanie Fleischmann 2012.	240
Tabela 112. Przepływ chorych w fazie LTE (Yamanaka 2016).	242
Tabela 113. Charakterystyka populacji włączonej do fazy LTE (Yamanaka 2016).	244
Tabela 114. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs – podsumowanie analizy bezpieczeństwa tofacytynibu (bez względu na dawkę) z fazy LTE; \leq 288 tygodni obserwacji.	245

Tabela 115. Częstość występowania AEs specjalnego znaczenia – liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat (95% CI).....	246
Tabela 116. Charakterystyka metodyki badania Iwamoto 2017, włączonego do analizy skuteczności praktycznej.	248
Tabela 117. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna oraz wcześniejsze leczenie chorych w badaniu Iwamoto 2017, włączonym do analizy skuteczności praktycznej.....	249
Tabela 118. Zestawienie punktów oceny skuteczności w badaniu Iwamoto 2017, włączonym do analizy skuteczności praktycznej.....	250
<i>Tabela 119. Definicje stopni aktywności choroby przyjęte w badaniu Iwamoto 2017.</i>	<i>251</i>
Tabela 120. Skuteczność praktyczna tofacetynybu - wyniki dla zmiennych ciągłych w okresie obserwacji 24 tygodnie (Iwamoto 2017).....	251
Tabela 121. Skuteczność praktyczna tofacetynybu - wyniki dla zmiennych dychotomicznych (Iwamoto 2017).....	252
Tabela 122. Charakterystyka metodyki badań retrospektywnych, przeprowadzonych w łącznej populacji badań klinicznych.....	255
Tabela 123. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna oraz wcześniejsze leczenie chorych analizowanych w badaniach retrospektywnych, przeprowadzonych w łącznej populacji badań klinicznych.	260
Tabela 124. Liczby pacjentów i pacjento-lat terapii analizowane w grupach poszczególnych interwencji.....	264
Tabela 125. Wyjściowa charakterystyka interwencji ocenianych w badaniach retrospektywnych, przeprowadzonych w łącznej populacji badań klinicznych.....	266
Tabela 126. Zestawienie zdarzeń niepożądanych ocenianych w analizach bezpieczeństwa, przeprowadzonych w łącznej populacji badań klinicznych.....	267
Tabela 127. Profil AEs wśród pacjentów leczonych tofacetynybem w badaniach klinicznych w obserwacji długoterminowej (Cohen 2017).....	268
Tabela 128. Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa wśród chorych leczonych tofacetynybem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Cohen 2014).	270
Tabela 129. Przyczyny zgonów u chorych leczonych tofacetynybem w badaniach III fazy i LTE (Cohen 2014).	271
Tabela 130. Zakażenia wymagające leczenia i wycofanie leczenia z powodu zakażenia w populacji chorych leczonych w badaniach III fazy (Cohen 2014).	272
Tabela 131. Zakażenia, w tym częste i ciężkie, wśród chorych leczonych tofacetynybem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Cohen 2014).	274
Tabela 132. Zmiany ryzyka ciężkich zakażeń wśród leczonych tofacetynybem (wszystkie dawki) w czasie (Cohen 2014).....	276
Tabela 133. Zapadalność na ciężkie zakażenia, wśród chorych leczonych tofacetynybem w warunkach badań klinicznych – analiza wpływu potencjalnych czynników ryzyka (Cohen 2014).	277

Tabela 134. Rodzaje zakażeń oportunistycznych raportowanych w programie badań klinicznych tofacytynibu w RZS (Cohen 2014).	278
Tabela 135. Zapadalność na półpaśca wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w warunkach badań klinicznych (Winthrop 2014).	280
Tabela 136. Zapadalność na zakażenia oportunistyczne, ze szczególnym uwzględnieniem gruźlicy, wśród chorych leczonych tofacytynibem w warunkach badań klinicznych (Winthrop 2016).	283
Tabela 137. Rodzaje zakażeń oportunistycznych raportowanych w programie badań klinicznych tofacytynibu w RZS (Winthrop 2016).	285
Tabela 138. Zapadalność na zakażenia ciężkie, oportunistyczne, półpaśca i gruźlicę oraz zgony w wyniku zakażeń wśród pacjentów leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych w obserwacji długoterminowej (Cohen 2017).	287
Tabela 139. Rodzaje zakażeń oportunistycznych raportowanych w programie badań klinicznych tofacytynibu w RZS – obserwacja długookresowa (Cohen 2017).	288
Tabela 140. Analiza czynników ryzyka ciężkiego zakażenia, półpaśca i niegruźliczego zakażenia oportunistycznego u chorego na RZS leczonego tofacytynibem (Cohen 2017).	289
Tabela 141. Zmiany ryzyka AEs w czasie wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) – ciężkie zakażenia, półpasiec, zakażenia oportunistyczne z wyłączeniem gruźlicy (Cohen 2017).	292
Tabela 142. Zapadalność na zdarzenia sercowo-naczyniowe wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Charles-Schoeman 2016).	294
Tabela 143. Liczba i odsetek pacjentów leczonych tofacytynibem lub komparatorami z rozpoznaniem nadciśnienia wyjściowo i w kolejnych okresach obserwacji (Charles-Schoeman 2016).	295
Tabela 144. Częstość nadciśnienia tętniczego i AEs związanych z nadciśnieniem tętniczym u chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami (Charles-Schoeman 2016).	296
Tabela 145. Zmiany ryzyka AEs w czasie wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) – MACE (Cohen 2017).	300
Tabela 146. Liczby limfocytów i ciężkie zakażenia u pacjentów leczonych tofacytynibem w fazach LTE.	301
Tabela 147. Zapadalność na nowotwory złośliwe wśród leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych (Curtis 2016a).	303
Tabela 148. Zapadalność na nowotwory złośliwe wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Curtis 2016a).	304
Tabela 149. Zmiany ryzyka AEs w czasie wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) – nowotwory złośliwe (Curtis 2016a).	305
Tabela 150. Zmiany ryzyka AEs w czasie wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) – chłoniak (Curtis 2016a).	306
Tabela 151. Zapadalność na NMSC wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w badaniach klinicznych (Curtis 2017).	310

Tabela 152. Zmiany ryzyka AEs w czasie wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) – NMSC (Curtis 2017).....	310
Tabela 153. Analiza ryzyka NMSC wśród pacjentów leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) w podgrupach (Curtis 2017).....	311
Tabela 154. Zapadalność na nowotwory złośliwe wśród pacjentów leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych w obserwacji długoterminowej (Cohen 2017).....	312
Tabela 155. Zmiany ryzyka AEs w czasie wśród leczonych tofacytynibem (wszystkie dawki) – nowotwory złośliwe z wyłączeniem NMSC, NMSC (Cohen 2017).....	313
Tabela 156. Zapadalność na perforację przewodu pokarmowego wśród pacjentów leczonych tofacytynibem w badaniach klinicznych w obserwacji długoterminowej (Cohen 2017).....	315
Tabela 157. Charakterystyka metodyki badań bezpieczeństwa tofacytynibu przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.....	318
Tabela 158. Kryteria selekcji chorych do badań bezpieczeństwa tofacytynibu przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.....	320
Tabela 159. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna oraz wcześniejsze leczenie chorych w badaniach bezpieczeństwa tofacytynibu przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej..	322
Tabela 160. Charakterystyka interwencji ocenianych w badaniach bezpieczeństwa tofacytynibu przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.	326
Tabela 161. Zestawienie zdarzeń niepożądanych ocenianych w badaniach bezpieczeństwa tofacytynibu przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.....	327
Tabela 162. Zapadalność na płuca oraz na płuca lub opryszczkę wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w rzeczywistej praktyce klinicznej (Curtis 2016b).	328
Tabela 163. Zapadalność na gruźlicę wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w rzeczywistej praktyce klinicznej (Lim 2017).....	330
Tabela 164. Perforacja przewodu pokarmowego ogółem oraz dolnego i górnego odcinka przewodu pokarmowego wśród chorych leczonych tofacytynibem lub komparatorami w rzeczywistej praktyce klinicznej – zapadalność (Xie 2016).	331
Tabela 165. Względne ryzyko perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego w rzeczywistej praktyce klinicznej; TOFA vs TNFi, RTX vs TNFi, TOC vs TNFi (Xie 2016).	333
Tabela 166. Śmiertelność wśród chorych, u których doszło do perforacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych leczonych w praktyce klinicznej tofacytynibem lub komparatorami (Xie 2017).....	334
<i>Tabela 167. Zdarzenia niepożądane u leczonych tofacytynibem 5 mg w praktyce klinicznej przez 24 tygodnie (Iwamoto 2017).</i>	<i>335</i>
<i>Tabela 168. Charakterystyka przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo tofacytynibu w RZS (od najbardziej aktualnego wyszukiwania).....</i>	<i>338</i>
Tabela 169. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego.....	350
Tabela 170. Przepływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	355

<i>Tabela 171. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.</i>	362
Tabela 172. Kryteria selekcji pacjentów do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	374
Tabela 173. Liczba chorych otrzymująca poszczególne interwencje.	386
Tabela 174. Wyjściowa charakterystyka włączonej populacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	389
Tabela 175. Porównanie interwencji stosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	406
Tabela 176. Działania niepożądane na podstawie ChPL Xeljanz 2017.	457
<i>Tabela 177. Ryzyka związane ze stosowaniem tofacytynibu, wyszczególnione w informacjach dotyczących bezpieczeństwa w USA (FDA 2015).</i>	464
Tabela 178. Badania w toku dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w populacji chorych na RZS, wcześniej leczonych.	466
<i>Tabela 179. Zestawienie kluczowych danych z poszerzonej analizy bezpieczeństwa tofacytynibu w RZS.</i>	486
<i>Tabela 180. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.</i>	517
Tabela 181. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	518
Tabela 182. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	518
Tabela 183. Ocena przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR.	520
<i>Tabela 184. Interpretacja wyników punktowych HAQ-DI.</i>	523
Tabela 185. Rodzaje odpowiedzi na leczenie zdefiniowane według kryteriów EULAR (Mäkinen 2006, zmodyfikowane).	528
<i>Tabela 186. Kryteria oceny podskal JNS oraz ES w skali Sharpa-van der Heijde (Sokka 2008).</i>	529
<i>Tabela 187. Kryteria oceny podskal JNS oraz ES w skali Sharpa-van der Heijde (Keystone 2004).</i>	530
Tabela 188. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	634
Tabela 189. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	634
Tabela 190. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	635

3.12. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	51
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA + MTX w porównaniu z terapią PBO + MTX.	59
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności TOFA (mono lub + MTX) w porównaniu z terapią ADA (+ MTX).	61
Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	80
Wykres 5. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR50; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	82
Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR70; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	84
Wykres 7. Średnia ważona różnica zmian oceny niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	86
Wykres 8. Średnia ważona różnica zmian wskaźnika aktywności choroby DAS28(OB); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.....	88
Wykres 9. Średnia ważona różnica zmian wskaźnika aktywności choroby DAS28(CRP); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Tanaka 2011.	88
Wykres 10. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby (DAS28(OB) < 2,6 punktu); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync i ORAL Standard.....	90
Wykres 11. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby (DAS28(CRP) < 2,6 punktu); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Kremer 2012.	90
Wykres 12. Średnia ważona różnica zmian aktywności choroby, ocena VAS przez badacza; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	92
Wykres 13. Średnia ważona różnica zmian aktywności choroby, ocena VAS przez pacjenta; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011. ...	94
Wykres 14. Średnia ważona różnica zmian liczby stawów wrażliwych/bolesnych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	95
Wykres 15. Średnia ważona różnica zmian liczby stawów obrzękniętych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, Kremer 2012 i Tanaka 2011.....	96
Wykres 16. Średnia ważona różnica zmian punktacji skali VAS – ocena bólu (przez pacjenta); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania Kremer 2009, ORAL Step, Tanaka 2011, ORAL Sync, ORAL Standard.	98
Wykres 17. Średnia ważona różnica zmian punktacji podskali SF-36 – ocena funkcjonowania fizycznego (PCS); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	100
Wykres 18. Średnia ważona różnica zmian punktacji podskali SF-36 – ocena funkcjonowania psychicznego (MCS); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard. .	100

Wykres 19. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena funkcjonowania fizycznego; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	103
Wykres 20. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard. ..	103
Wykres 21. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena odczuwania bólu; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	104
Wykres 22. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena ogólnego postrzegania zdrowia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	104
Wykres 23. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena witalności; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	105
Wykres 24. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena funkcjonowania społecznego; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	105
Wykres 25. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	106
Wykres 26. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena zdrowia psychicznego; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	106
Wykres 27. Średnia ważona różnica zmian punktacji skali FACIT-F; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Sync, ORAL Step, ORAL Standard.	108
Wykres 28. Średnia ważona różnica zmian punktacji skali MOS Sleep Scale; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Sync, ORAL Step, ORAL Standard.	109
Wykres 29. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($\geq 0,22$ punktu); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012, Tanaka 2011.	114
Wykres 30. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($\geq 0,22$ punktu) – analiza wrażliwości (bez próby Kremer 2012); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Tanaka 2011.	115
Wykres 31. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena funkcjonowania fizycznego (PCS) ($\geq 2,5$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Tanaka 2011.	119
Wykres 32. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	119
Wykres 33. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	120
Wykres 34. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena bólu (BP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	120

Wykres 35. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ogólnego postrzegania zdrowia (GH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	121
Wykres 36. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena funkcjonowania psychicznego (MCS) ($\geq 2,5$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	122
Wykres 37. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena witalności (VT) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	122
Wykres 38. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena funkcjonowania społecznego (SF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.....	123
Wykres 39. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	123
Wykres 40. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena zdrowia psychicznego (MH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	124
Wykres 41. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w ocenie pacjenta w zmniejszeniu aktywności choroby (PtGA – VAS 100 mm) (≥ -10 mm); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	125
Wykres 42. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w ocenie zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych (Pain – VAS 100 mm) (≥ -10 mm); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	125
Wykres 43. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w ocenie zmniejszenia nasilenia zmęczenia (FACIT-F) (≥ 4 pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.....	126
Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard i Kremer 2012.....	128
Wykres 45. Metaanaliza ryzyka wystąpienia SAEs; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	129
Wykres 46. Metaanaliza ryzyka przerwania terapii z powodu AEs; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	131
Wykres 47. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonu; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan, ORAL Sync i ORAL Standard.....	132
Wykres 48. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20 po 6 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.....	141
Wykres 49. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20 po 12 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.....	142

Wykres 50. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR50 po 6 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.....	143
Wykres 51. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR50 po 12 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.....	143
Wykres 52. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR70 po 6 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.....	144
Wykres 53. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR70 po 12 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.....	145
Wykres 54. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI (o $\geq 0,22$ punktu) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	146
Wykres 55. Średnia zmiana oceny niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI [pkt]; TOFA + MTX vs ADA+MTX, badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	146
Wykres 56. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB) [$<2,6$ punktu] po 6 mies. leczenia, TOFA + MTX vs ADA+MTX, badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	148
Wykres 57. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	160
Wykres 58. Metaanaliza prawdopodobieństwa zakończenia leczenia z powodu AEs; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.....	161
Wykres 59. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zakażeń; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.	163
Wykres 60. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.	164
Wykres 61. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia podwyższenia aktywności ALT; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.	165
Wykres 62. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zapalenia nosa i gardła; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.....	167
Wykres 63. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zakażenia dróg moczowych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.	168
Wykres 64. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia nudności; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.....	169
Wykres 65. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności tofacytynibu w porównaniu z placebo.....	180
Wykres 66. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	191
Wykres 67. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	192

Wykres 68. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR70; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	194
Wykres 69. Średnia ważona różnica zmian oceny niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ-DI; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	195
Wykres 70. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($o \geq 0,22$ punktu); TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	198
Wykres 71. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($o \geq 0,3$ punktu); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	198
Wykres 72. Średnia ważona różnica zmian wskaźnika aktywności choroby DAS28(OB); TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo i Tanaka 2015.	200
Wykres 73. Średnia ważona różnica zmian wskaźnika aktywności choroby DAS28(CRP); TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012 i ORAL Solo.	200
Wykres 74. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby (DAS28[OB] < 2,6 punktu); TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, ORAL Solo i Tanaka 2015.	202
Wykres 75. Średnia ważona różnica zmian aktywności choroby, ocena VAS przez badacza; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.	204
Wykres 76. Średnia ważona różnica zmian aktywności choroby, ocena VAS przez badacza; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.	205
Wykres 77. Średnia ważona różnica zmian liczby stawów wrażliwych/bolesnych; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.	206
Wykres 78. Średnia ważona różnica zmian liczby stawów obrzękniętych; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.	207
Wykres 79. Ocena bólu, ocena VAS przez pacjenta; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009 i ORAL Solo.	209
Wykres 80. Średnia ważona różnica zmian punktacji podskali SF-36 – ocena funkcjonowania fizycznego (PCS); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	211
Wykres 81. Średnia ważona różnica zmian punktacji podskali SF-36 – ocena funkcjonowania psychicznego (MCS); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	211
Wykres 82. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena funkcjonowania fizycznego; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	214
Wykres 83. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	214
Wykres 84. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena odczuwania bólu; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	214
Wykres 85. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena ogólnego postrzegania zdrowia; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	215

Wykres 86. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena witalności; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	215
Wykres 87. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena funkcjonowania społecznego; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	215
Wykres 88. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	216
Wykres 89. Średnia ważona różnica zmian punktacji domeny SF-36 – ocena zdrowia psychicznego; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	216
Wykres 90. Średnia ważona różnica zmian punktacji skali FACIT-F; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo i Tanaka 2015.....	217
Wykres 91. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy podskali PCS; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	219
Wykres 92. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy podskali MCS; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	220
Wykres 93. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	222
Wykres 94. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	223
Wykres 95. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena bólu (BP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	223
Wykres 96. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ogólnego postrzegania zdrowia (GH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	224
Wykres 97. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena witalności (VT) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	224
Wykres 98. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena funkcjonowania społecznego (SF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.	224
Wykres 99. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	225
Wykres 100. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena zdrowia psychicznego (MH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	225
Wykres 101. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	228

Wykres 102. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	231
Wykres 103. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012 i Tanaka 2015.....	232
Wykres 104. Metaanaliza ryzyka przerwania terapii z powodu AEs; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.....	234
Wykres 105. Schemat sieci porównania pośredniego – populacja po niepowodzeniu klasycznych DMARDs.....	348
Wykres 106. Schemat sieci porównania pośredniego – populacja po niepowodzeniu biologicznych DMARDs.....	349
<i>Wykres 107. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.....</i>	<i>371</i>
<i>Wykres 108. Stawy oceniane w ramach DAS28 pod względem obecności bólu lub obrzęku.</i>	<i>525</i>
Wykres 109. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ACR20; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.....	532
Wykres 110. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ACR50; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.....	532
Wykres 111. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ACR70; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.....	533
Wykres 112. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($o \geq 0,22$ punktu); TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.	533
Wykres 113. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($o \geq 0,3$ punktu); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	534
Wykres 114. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania remisji choroby (DAS28[OB] < 2,6 punktu); TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, ORAL Solo i Tanaka 2015.....	534
Wykres 115. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy podskali PCS; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.....	535
Wykres 116. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy podskali MCS; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.....	535
<i>Wykres 117. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....</i>	<i>535</i>
Wykres 118. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	536
Wykres 119. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena bólu (BP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	536

Wykres 120. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ogólnego postrzegania zdrowia (GH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	537
Wykres 121. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena witalności (VT) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	537
Wykres 122. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena funkcjonowania społecznego (SF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	538
Wykres 123. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009 i ORAL Solo.....	538
Wykres 124. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs ogółem; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.....	539
Wykres 125. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.....	539
Wykres 126. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.....	540
Wykres 127. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia poważnych AEs; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012, Kremer 2009, ORAL Solo i Tanaka 2015.....	540
Wykres 128. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo, Tanaka 2015.....	541
Wykres 129. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia biegunki; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo, Tanaka 2015.....	541
Wykres 130. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu górnej części brzucha; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.....	541
Wykres 131. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu górnej części brzucha; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.....	542
Wykres 132. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.....	542
Wykres 133. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.....	542
Wykres 134. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo, Tanaka 2015.....	543
Wykres 135. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo, Tanaka 2015.....	543
Wykres 136. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.....	543

Wykres 137. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.	544
Wykres 138. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.....	544
Wykres 139. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.....	544
Wykres 140. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.	545
Wykres 141. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia grypy; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.	545
Wykres 142. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo, Tanaka 2015.....	545
Wykres 143. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu głowy; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo, Tanaka 2015.....	546
Wykres 144. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.	546
Wykres 145. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.....	546
Wykres 146. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedokrwistości; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.	547
Wykres 147. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia niedokrwistości; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.....	547
Wykres 148. Metaanaliza ryzyka wystąpienia leukopenii; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.	547
Wykres 149. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia leukopenii; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.	548
Wykres 150. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipercholesterolemii; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.	548
Wykres 151. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hipercholesterolemii; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.....	548
Wykres 152. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.	549
Wykres 153. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo.	549
Wykres 154. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pogorszenia reumatoidalnego zapalenia stawów; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo, Tanaka 2015.....	549
Wykres 155. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia pogorszenia reumatoidalnego zapalenia stawów; TOFA mono vs placebo; badania Kremer 2009, ORAL Solo, Tanaka 2015.....	550

Wykres 156. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapań; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo, Tanaka 2015.	550
Wykres 157. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapań; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Solo, Tanaka 2015.	550
Wykres 158. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażeń; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012 i Kremer 2009.	551
Wykres 159. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń; TOFA mono vs placebo; badania Fleischmann 2012 i Kremer 2009.	551
Wykres 160. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania ACR20; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	552
Wykres 161. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania ACR50; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	552
Wykres 162. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania ACR70; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	553
Wykres 163. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania remisji choroby (DAS28[OB] < 2,6 punktu); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync i ORAL Standard.	553
Wykres 164. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania remisji choroby (DAS28[CRP] < 2,6 punktu); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Kremer 2012.	554
Wykres 165. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI ($\geq 0,22$ punktu); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012, Tanaka 2011.	554
Wykres 166. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – w ocenie funkcjonowania fizycznego ($\geq 2,5$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard, Tanaka 2011.	555
Wykres 167. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego (PF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	555
Wykres 168. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	556
Wykres 169. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena bólu (RP) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	556
Wykres 170. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena ogólnego postrzegania zdrowia (GH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	557
Wykres 171. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena funkcjonowania psychicznego (MCS) ($\geq 2,5$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	557

Wykres 172. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena witalności (VT) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	558
Wykres 173. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena funkcjonowania społecznego (SF) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	558
Wykres 174. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena wpływu stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	559
Wykres 175. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w skali SF-36 – ocena zdrowia psychicznego (MH) ($\geq 5,0$ pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	559
Wykres 176. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w ocenie pacjenta w zmniejszeniu aktywności choroby (PtGA – VAS 100 mm) (≥ -10 mm); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	560
Wykres 177. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w ocenie zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych (Pain – VAS 100 mm) (≥ -10 mm); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	560
Wykres 178. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy w ocenie zmniejszenia nasilenia zmęczenia (FACIT-F) (≥ 4 pkt); TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Sync, ORAL Standard.	561
<i>Wykres 179. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs ogółem; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard i Kremer 2012.</i>	<i>561</i>
Wykres 180. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	562
Wykres 181. Metaanaliza różnicy ryzyka przerwania terapii z powodu AEs; TOFA + MTX vs PBO + MTX; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, Kremer 2012 i Tanaka 2011.	562
Wykres 182. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zgonu; TOFA + MTX vs PBO + MTX; TOFA mono vs placebo; badania ORAL Scan, ORAL Sync i ORAL Standard.	563
Wykres 183. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu górnej części brzucha; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.	564
Wykres 184. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu górnej części brzucha; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.	564
Wykres 185. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.	565
Wykres 186. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia biegunki; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.	565

Wykres 187. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.....	566
Wykres 188. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zaparcia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.	566
Wykres 189. Metaanaliza ryzyka wystąpienia owrzodzenia jamy ustnej; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.	566
Wykres 190. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia owrzodzenia jamy ustnej; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.....	567
Wykres 191. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.	567
Wykres 192. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.....	567
Wykres 193. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; TOFA + MTX vs MTX; badania ORAL Step i ORAL Standard.....	568
Wykres 194. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia wymiotów; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Standard.....	568
Wykres 195. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.....	568
Wykres 196. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.....	569
Wykres 197. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nieżytu żołądka i jelit; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Tanaka 2011.....	569
Wykres 198. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nieżytu żołądka i jelit; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Tanaka 2011.	569
Wykres 199. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Standard i Tanaka 2011.	570
Wykres 200. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan, ORAL Standard i Tanaka 2011.	570
Wykres 201. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Tanaka 2011.....	571
Wykres 202. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i Tanaka 2011.....	571
Wykres 203. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.....	571
Wykres 204. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.	572
Wykres 205. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.....	572

Wykres 206. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.....	573
Wykres 207. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.	573
Wykres 208. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.....	574
Wykres 209. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.	574
Wykres 210. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu pleców; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.....	575
Wykres 211. Metaanaliza ryzyka wystąpienia skurczu mięśni; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.....	575
Wykres 212. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia skurczu mięśni; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.	575
Wykres 213. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pogorszenie reumatoidalnego zapalenia stawów; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.	576
Wykres 214. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia pogorszenie reumatoidalnego zapalenia stawów; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.	576
Wykres 215. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard i Tanaka 2011.	577
Wykres 216. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu głowy; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard i Tanaka 2011.	577
Wykres 217. Metaanaliza ryzyka wystąpienia kaszlu; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.....	578
Wykres 218. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia kaszlu; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.....	578
Wykres 219. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmian skórnych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.....	578
Wykres 220. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmian skórnych; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step i ORAL Scan.	579
Wykres 221. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nadciśnienia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.	579
Wykres 222. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nadciśnienia; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Scan i ORAL Standard.....	579
Wykres 223. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia aktywności ALT; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Standard i Tanaka 2011.....	580
Wykres 224. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zwiększenia aktywności ALT; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Standard i Tanaka 2011.....	580

Wykres 225. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększenia aktywności AST; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Standard i Tanaka 2011.	581
Wykres 226. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zwiększenia aktywności AST; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Step, ORAL Standard i Tanaka 2011.....	581
Wykres 227. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipercholesterolemii; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan i Tanaka 2011.....	581
Wykres 228. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hipercholesterolemii; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan i Tanaka 2011.	582
Wykres 229. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hiperlipidemii; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan i Tanaka 2011.	582
Wykres 230. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hiperlipidemii; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan i Tanaka 2011.....	582
Wykres 231. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażeń; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania Kremer 2012 i Tanaka 2011.....	583
Wykres 232. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania Kremer 2012 i Tanaka 2011.....	583
Wykres 233. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wysypki; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan i ORAL Standard.....	583
Wykres 234. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia wysypki; TOFA + MTX vs PBO + MTX; badania ORAL Scan i ORAL Standard.....	584
Wykres 235. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi ACR20 po 6 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	584
Wykres 236. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi ACR20 po 12 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	585
Wykres 237. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi ACR50 po 6 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	585
Wykres 238. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi ACR50 po 12 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	585
Wykres 239. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi ACR70 po 6 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	586
Wykres 240. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi ACR70 po 12 mies. leczenia; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	586
Wykres 241. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy HAQ-DI (o $\geq 0,22$ punktu) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Strategy i ORAL Standard.	586
Wykres 242. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania remisji choroby wg DAS28(OB) [$<2,6$ punktu] po 6 mies. leczenia, TOFA + MTX vs TOFA+ADA, badania ORAL Strategy i ORAL Standard.....	587

Wykres 243. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.....	587
Wykres 244. Metaanaliza różnicy ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.	587
Wykres 245. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia podwyższenia aktywności ALAT; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.....	588
Wykres 246. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia nosa i gardła; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.	588
Wykres 247. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.	588
Wykres 248. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.....	589
Wykres 249. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.....	589
Wykres 250. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń; TOFA + MTX vs ADA + MTX; badania ORAL Standard i ORAL Strategy.....	589