



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 26.07.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

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

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



Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Indeks skrótów | 10 |
| Streszczenie | 14 |
| 1. Cel analizy | 22 |
| 2. Metodyka | 23 |
| 3. Przegląd systematyczny | 25 |
| 3.1. Źródła danych | 25 |
| 3.2. Selekcja odnalezionych badań | 26 |
| 3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne | 26 |
| 3.3.1. Strategia wyszukiwania | 26 |
| 3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań..... | 28 |
| 3.3.3. Badania włączone | 29 |
| 3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne..... | 31 |
| 3.4.1. Strategia wyszukiwania | 31 |
| 3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań..... | 32 |
| 3.4.3. Badania włączone | 35 |
| 3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora | 39 |
| 3.5.1. Strategia wyszukiwania | 39 |
| 3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań..... | 40 |
| 3.5.3. Badania włączone | 41 |

| | |
|---|-----|
| 3.6. Ocena jakości badań..... | 44 |
| 3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych 44 | |
| 3.8. Włączone badania pierwotne | 47 |
| 3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych | 47 |
| 3.8.2. Punkty końcowe | 75 |
| 3.8.3. Ocena w skali GRADE | 85 |
| 3.8.4. Ocena homogeniczności | 86 |
| 3.8.5. Ekstrakcja danych | 88 |
| 3.8.6. Ocena jakości informacji | 89 |
| 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników | 101 |
| 3.10. Ocena skuteczności TOC+csDMARD względem csDMARD – porównanie bezpośrednie..... | 104 |
| 3.10.1. Odpowiedź ACR..... | 105 |
| 3.10.2. Wskaźnik DAS28 | 116 |
| 3.11. Ocena skuteczności TOC+csDMARD względem csDMARD –porównanie bezpośrednie (umiarkowana aktywność choroby) | 124 |
| 3.11.1.  | 124 |
| 3.11.2.  | 126 |
| 3.11.3. Odpowiedź ACR w czasie 24 tygodni..... | 128 |
| 3.12. Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania TOC+csDMARD względem csDMARD | 130 |

| | |
|--|-----|
| 3.13. Ocena skuteczności TOC względem ADA – porównanie bezpośrednie | 130 |
| 3.13.1. Odpowiedź ACR..... | 131 |
| 3.13.2. Wskaźnik DAS28 | 133 |
| 3.14. Ocena skuteczności TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD – porównanie pośrednie | 137 |
| 3.14.1. Odpowiedź ACR – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD..... | 137 |
| 3.14.2. Odpowiedź ACR – wyniki dla porównania pośredniego TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD..... | 146 |
| 3.14.3. Wskaźnik DAS28 – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD..... | 155 |
| 3.14.4. Wskaźnik DAS28 – wyniki dla porównania pośredniego TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD..... | 161 |
| 3.15. Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania TOC względem ADA..... | 167 |
| 3.16. Ocena skuteczności TOC na podstawie badań jednoramiennych | 167 |
| 3.16.1. Wskaźnik DAS28 | 168 |
| 3.17. Ocena bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD – porównanie bezpośrednie..... | 169 |
| 3.17.1. Zgony..... | 170 |
| 3.17.2. Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z lekiem | 173 |
| 3.17.3. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem | 175 |
| 3.17.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane..... | 177 |
| 3.17.5. Zdarzenia niepożądane..... | 193 |

| | |
|---|-----|
| 3.18. Ocena bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD – porównanie bezpośrednie (umiarkowana aktywność choroby) | 231 |
| 3.18.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane..... | 231 |
| 3.19. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania TOC+csDMARD względem csDMARD | 234 |
| 3.20. Ocena bezpieczeństwa TOC względem ADA – porównanie bezpośrednie | 235 |
| 3.20.1. Zgony..... | 235 |
| 3.20.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane..... | 236 |
| 3.20.3. Zdarzenia niepożądane..... | 240 |
| 3.21. Ocena bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD – porównanie pośrednie..... | 246 |
| 3.21.1. Zgony – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD ... | 246 |
| 3.21.2. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD | 247 |
| 3.21.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD..... | 248 |
| 3.21.4. Zdarzenia niepożądane – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD..... | 250 |
| 3.21.5. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD..... | 252 |
| 3.21.6. Zaburzenia żołądka i jelit – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD..... | 254 |
| 3.21.7. Ocena bezpieczeństwa – wyniki dla porównania pośredniego TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD..... | 254 |

| | |
|--|------------|
| 3.22. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania TOC względem ADA.. | 258 |
| 3.23. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa TOC s.c. podawanego co 2 tygodnie + csDMARD | 258 |
| 3.23.1. Ocena bezpieczeństwa TOC s.c. podawanego co 2 tygodnie +csDMARD względem PLC+csDMARD | 258 |
| 3.23.2. Ocena długookresowego bezpieczeństwa tocilizumabu s.c..... | 268 |
| 3.24. Ocena długookresowego bezpieczeństwa TOC | 272 |
| 3.24.1. Zgony | 273 |
| 3.24.2. Działania niepożądane | 273 |
| 3.24.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane..... | 274 |
| 3.24.4. Zdarzenia niepożądane | 278 |
| 3.25. Ocena stosunku korzyści do ryzyka | 281 |
| 3.26. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa | 282 |
| 3.26.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL | 283 |
| 3.26.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach PRAC wydanych przez EMA..... | 298 |
| 3.26.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez URPLW MiPB..... | 300 |
| 3.26.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA | 301 |
| 3.26.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports..... | 303 |
| 3.26.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC..... | 305 |
| 4. Ograniczenia..... | 306 |

| | |
|--|------------|
| 5. Podsumowanie i wnioski końcowe | 310 |
| 6. Dyskusja..... | 320 |
| 7. Załączniki | 326 |
| 7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne | 326 |
| 7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych..... | 328 |
| 7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych..... | 329 |
| 7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy..... | 330 |
| 7.4.1. Badania RCT dla TOC+DMARDs vs PLC+DMARDs..... | 330 |
| 7.4.2. Badania RCT dla TOC vs ADA..... | 364 |
| 7.4.3. Badania jednoramienne dla TOC+DMARD | 367 |
| 7.4.4. Badania RCT dla ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD | 371 |
| 7.5. Wykresy typu <i>forest-plot</i> | 403 |
| 7.5.1. Skuteczność TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej..... | 403 |
| 7.5.2. Skuteczność TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej | 407 |
| 7.5.3. Bezpieczeństwo TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej..... | 408 |
| 7.5.4. Porównanie pośrednie – wyniki dla ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD – skuteczność..... | 420 |
| 7.5.5. Porównanie pośrednie – wyniki dla ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD – bezpieczeństwo | 424 |
| 7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów..... | 426 |

| | |
|--|------------|
| 7.6.1. I etap..... | 426 |
| 7.6.2. II etap..... | 431 |
| 7.6.3. III etap..... | 456 |
| 7.7. Skale oceny jakości badań..... | 460 |
| 7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych..... | 467 |
| 7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 468 |
| 8. Spis tabel | 470 |
| 9. Spis rysunków | 478 |
| 10. Bibliografia..... | 479 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------|--|
| ab | ang. <i>abstract</i> – streszczenie |
| ACPA | ang. <i>anti-citrullinated protein autoantibodies</i> – przeciwciała przeciw cytrulinowanemu peptydowi |
| ACR | ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne |
| ACR20 | ang. <i>American College of Rheumatology 20% improvement</i> – 20-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR |
| ACR50 | ang. <i>American College of Rheumatology 50% improvement</i> – 50-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR |
| ACR70 | ang. <i>American College of Rheumatology 70% improvement</i> – 70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR |
| ADA | adalimumab |
| ADRReports | ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków |
| AIAT | ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa |
| Anty-CD4 | inhibitor CD4 |
| Anty-TNF | inhibitor TNF alfa |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce |
| APD | Analiza problemu decyzyjnego |
| AspAT | ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa |
| BAR | barycetynib |
| CLZ | clazakizumab |
| bDMARD | ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby |
| CD4 | ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego 4 |
| CDAI | ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – kliniczny wskaźnik aktywności choroby |
| CENTRAL | ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności |
| CRD | ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia |
| CRP | ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne |
| csDMARD | ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby |
| CTCAE | ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych |
| DAS | ang. <i>Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności choroby |

| Skrót | Rozwinięcie |
|-----------|--|
| DAS28-ESR | ang. <i>Disease Activity Score erythrocyte sedimentation rate</i> – wskaźnik aktywności choroby obejmujący wskaźnik opadania erytrocytów (doczyn Biernackiego) |
| DMARD | ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby |
| EMA | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków |
| ETA | etanercept |
| EULAR | ang. <i>The European League against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna |
| FACIT-F | ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych |
| FDA | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków |
| GCP | ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna |
| GGN | górną granicą normy |
| GKS | glikokortykosteroidy |
| GRADE | ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń |
| HAQ | ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia |
| HAQ-DI | ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia |
| ICD-10 | ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| INF | infliksymab |
| IS | istotność statystyczna |
| i.v. | łac. <i>intravenous</i> – dożylnie |
| kw | ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe |
| LEF | leflunomid |
| LOCF | ang. <i>last observation carried forward</i> – analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji |
| MA | metaanaliza |
| MD | ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich |
| MDHAQ-PF | ang. <i>multidimensional health assessment questionnaire for physical function</i> – wielowymiarowy kwestionariusz oceny fizycznego stanu zdrowia |
| MedDRA | ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) |
| MeSH | ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce |
| mITT | ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem |
| mBOCF | ang. <i>modified baseline-observation-carried-forward</i> – analiza danych metodą ekstrapolacji wyników początkowych |
| mLOCF | ang. <i>modified last-observation-carried-forward</i> – analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji |
| MTX | ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat |

| Skrót | Rozwinięcie |
|---------|--|
| MZ | Minister Zdrowia |
| n | liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie |
| N | liczba chorych w grupie |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii |
| NLPZ | niesteroidowe leki przeciwzapalne |
| NNH | ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego |
| NNT | ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego |
| NOS | ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych |
| NRI | ang. <i>non-responder imputation</i> – klasyfikacja do grupy braku odpowiedzi |
| OB | odczyn Biernackiego |
| OR | ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans |
| ot | ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny |
| Peto OR | ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans metodą Peto |
| PICOS | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka |
| PLC | placebo |
| PRAC | ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii |
| PRISMA | ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz |
| PSUR | ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych |
| pt | ang. <i>publication type</i> – typ publikacji |
| qw | ang. <i>once every week</i> – co tydzień |
| q2w | ang. <i>once every 2 weeks</i> – co drugi tydzień |
| RCT | ang. <i>randomised controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną |
| RD | ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka |
| RF | ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatologiczny |
| RTX | ang. <i>rituximab</i> – rytuksymab |
| RZS | reumatoidalne zapalenie stawów |
| s.c. | łac. <i>subcutaneous</i> – podskórnie |
| SD | ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe |
| SDAI | ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczony wskaźnik aktywności choroby |
| SF-36 | ang. <i>6-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia |
| SSZ | sulfasalazyna |

| Skrót | Rozwinięcie |
|-----------|---|
| ti | ang. <i>title</i> – tytuł |
| tn | ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa |
| TNF | ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów |
| TOC | tocilizumab |
| TOF | tofacetynyb |
| UPA | upacytynyb |
| URPLWMIpB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| VAS | ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa |
| WHO UMC | ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków |

Streszczenie

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

METODYKA

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

WYBÓR KOMPparatorów I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

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

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

- ⊗ wartość DAS²28 wynosi >3,2 ale ≤ 5,1 albo;
- ⊗ wartość DAS wynosi >2,4 ale ≤ 3,7 albo;
- ⊗ wartość SDAI³ wynosi >11,0 ale ≤ 26,0.

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

- ⊗ DAS28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo;
- ⊗ DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo;
- ⊗ SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.

Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym w *Analizie problemu decyzyjnego*, uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorami dla ocenianej interwencji, najlepiej odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanymi ze środków publicznych, są csDMARD⁵ tj. metotreksat (stosowany w skojarzeniu z innymi csDMARD) oraz sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina (stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi csDMARD) oraz adalimumab (ADA). Wybór komparatorów jest zgodny z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z *Wytycznymi AOTMiT*.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Ursini 2019*) spełniający kryterium populacji i interwencji.

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

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

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

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

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

W czasie II etapu przeglądu systematycznego do analizy włączono ogółem 11 badań (17 publikacji) dla tocilizumabu analizowanego w populacji chorych na RZS:

- ⊕ 8 randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (RCT, ang. *randomised controlled trial*) na podstawie których wykonano porównanie bezpośrednie tocilizumabu+csDMARD względem placebo (PLC) + csDMARD: *Baek 2018*, *BREVACTA* (publikacje *Kivitz 2015*, *Kivitz 2016*, *Kivitz 2018*), *CHARISMA* (publikacja *Maini 2006*), *LITHE* (publikacja *Kremer 2011*, *Fleischmann 2013*, *Kremer 2016*), *MEASURE* (publikacja *McInnes 2015*), *OPTION* (publikacja *Smolen 2008*), *ROSE* (publikacja *Yazici 2012*), *TOWARD* (publikacja *Genovese 2008*, poster konferencyjny *Nadzieja-Kozioł 2019* [redacted]). Badania przeprowadzono w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby, natomiast na podstawie posteru konferencyjnego *Nadzieja-Kozioł 2019* [redacted] do badania *TOWARD* możliwe było uzyskanie wyników dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością choroby;
- ⊕ 1 badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TOC vs ADA w populacji chorych z ciężkim nasileniem choroby – badanie *ADACTA* (publikacja *Gabay 2013*). Badanie włączone ze względu na możliwość wykonania porównania bezpośredniego z adalimumabem (pomimo ograniczenia związanego z populacją (ciężka aktywność choroby) oraz interwencją (leki podawane w monoterapii));
- ⊕ 2 badania dla TOC: eksperymentalne, jednoramienne badanie *Ruiz-Limon 2017* oraz obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe badanie *Wakabayashi 2011*. Badania włączono ze względu na możliwość przedstawienia wyników w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby.

Na podstawie powyższych badań możliwe było przeprowadzenie analizy, porównującej bezpośrednio interwencję badaną względem obu przyjętych komparatorów. Jednak ze względu na zidentyfikowane ograniczenia badania *ADACTA* dla porównania TOC vs ADA, związane z populacją (ciężka aktywność choroby) oraz interwencją (leki podawane w monoterapii), przeprowadzono dodatkowy etap przeglądu badań pierwotnych dla ADA.

W III etapie przeglądu systematycznego do analizy włączono 9 badań (9 publikacji) dla adalimumabu, na podstawie których możliwe było wykonanie porównania pośredniego z wynikami badań dla TOC, poprzez wspólną referencję (PLC+csDMARD): badanie *ARMADA* (publikacje *Weinblatt 2003*), badanie *Chen 2009*, badanie *DE019* (publikacja *Keystone 2004*),

badanie *Kim 2007*, badanie *ORAL Standard* (publikacja *Van Vollenhoven 2012*), badanie *RA-BEAM* (publikacja *Taylor 2017*), badanie *SELECT-COMPARE* (publikacja *Fleischmann 2019*), badanie *STAR* (publikacja *Furst 2003*) oraz badanie *Weinblatt 2015*.

Z powyższych badań odnalezionych w ramach II i III etapu przeglądu włączono do analizy wyłącznie grupy chorych spełniające kryteria włączenia do analizy oraz punkty końcowe, kluczowe do oceny przebiegu RZS, odzwierciedlające medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. W większości badań TOC podawano dożylnie (i.v., łac. *intravenous*). Jedynie w badaniach *BREVACTA* oraz *Ruiz-Limon 2017* TOC podawano podskórnym (s.c., łac. *subcutaneous*). W badaniu *BREVACTA* TOC podawano co 2 tygodnie, tj. niezgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem w Unii Europejskiej (co tydzień), dlatego też badanie to włączono wyłącznie do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa tocilizumabu włączono również 11 dokumentów skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, odnalezionych w wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków), ADRReports (ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPB) i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie wyników 7 badań porównujących bezpośrednio TOC względem csDMARD: *Baek 2018*, *CHARISMA*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE* oraz *TOWARD* wykazano, że terapia TOC+csDMARD cechuje się wysoką skutecznością w leczeniu chorych na RZS w analizowanym okresie obserwacji wynoszącym 12, 16, 24 i 52 tygodnie. Częstość występowania odpowiedzi ACR⁶ (ACR20/ACR50/ACR70)⁷, redukcji wartości wskaźnika

⁶ ang. *American College of Rheumatology* – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne

⁷ ang. *American College of Rheumatology 20%/50%/70% improvement* – 20-, 50-, 70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR

DAS28, obniżenia aktywności choroby do niskiej ($DAS28 \leq 3,2$) oraz występowania remisji choroby ($DAS28 < 2,6$) była znamienne statystycznie wyższa w grupie TOC+csDMARD w porównaniu z PLC+csDMARD. Metaanalizy wyników przeprowadzone z wykorzystaniem wszystkich badań oraz dodatkowo przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziły powyższe wyniki.

Z uwagi na fakt, iż populacja uwzględniona w tych badaniach nie była w pełni spójna z populacją wnioskowaną, zdecydowano o uwzględnieniu w analizie również danych niepublikowanych w pełnym tekście, wyodrębnionych dla populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby. Analizę skuteczności oparto na ocenie odpowiedzi klinicznej określanej za pomocą wskaźnika ACR (ACR20/ACR50/ACR70), stanowiącego główny punkt końcowy do oceny terapii w RZS. Wyniki dla populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby świadczą o wysokiej skuteczności TOC oraz wskazują na istotną statystycznie oraz istotną klinicznie przewagę na korzyść TOC+csDMARD względem PLC+csDMARDs, co potwierdza istotność wyników dla szerszej populacji opisanych powyżej i daje podstawę do twierdzenia, o braku znaczących ograniczeń związanych z wnioskowaniem na podstawie danych dla szerszej populacji.

Porównanie bezpośrednie TOC względem drugiego z wybranych komparatorów (ADA) przeprowadzone w populacji chorych z ciężką aktywnością choroby, wskazuje na istotnie statystycznie wyższą skuteczność tocilizumabu również w odniesieniu do aktywnego komparatora jakim jest adalimumab. Wyniki dodatkowo wykonanego porównania pośredniego TOC+csDMARD vs ADA+csDMARD w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej świadczą zaś o wyższej skuteczności TOC względem ADA, podawanych w skojarzeniu z csDMARD. Znamienne statystycznie różnice odnotowano w ocenie średniej zmiany wskaźnika DAS28, częstości występowania remisji klinicznej choroby ($DAS28 < 2,6$) oraz niskiej aktywności choroby ($DAS28 \leq 3,2$), natomiast różnic tych nie stwierdzono w analizie częstości uzyskania odpowiedzi ACR.

Na podstawie uzupełniającej oceny TOC+csDMARD z pojedynczych ramion z badań, w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby, odnotowano istotną statystycznie zmianę wartości wskaźnika DAS28 w stosunku do wartości początkowej w czasie 24 tygodni w badaniu *Ruiz-Limon 2017*. W badaniu *Wakabayashi 2011* po 12 tygodniach terapii kliniczną remisję osiągnęło ponad 65% chorych, a po 24 tygodniach terapii blisko 70% chorych.

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD wskazują na akceptowalne bezpieczeństwo tocilizumabu w leczeniu chorych na RZS. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ogółem wyniki metaanalizy nie wykazały znamienych statystycznie różnic między interwencją badaną i kontrolną. Istotne statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną (72,4% vs 61,2%) odnotowano w występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24 tygodni oraz niektórych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, tj. zakażeń ogółem, zaburzeń żołądka i jelit ogółem, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem czy wysypki, a także niektórych nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych.

Porównanie bezpośrednio TOC vs ADA w populacji chorych z ciężką aktywnością choroby wskazywało na porównywalny profil bezpieczeństwa tych interwencji (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych). Jedyne istotne statystycznie różnice na niekorzyść TOC odnotowano dla niektórych zdarzeń z kategorii nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych.

Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego TOC+csDMARD vs ADA+csDMARD dla częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zakażeń ogółem przedstawiona nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zakażenia oraz ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie TOC+csDMARD niż w grupie ADA+csDMARD (zdarzenia te raportowano jednak u niewielkiego odsetka chorych (od <1 do 7% chorych)).

W przedstawionej w ramach uzupełnienia analizy ocenie bezpieczeństwa TOC s.c. podawanego co 2 tygodnie w skojarzeniu z csDMARD względem PLC+csDMARD na podstawie danych z badania *BREVEACTA* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów, częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w 24-tygodniowym okresie obserwacji oraz zdarzeń niepożądanych ogółem. Jedyne różnice

istotne statystycznie raportowano w przypadku częstości występowania rumienia oraz niektórych zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych dotyczących wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, występowania neutropenii, spadku liczby płytek krwi, zaburzeń lipidowych. Wyniki badania *BREVACTA* dla tocilizumabu podawanego s.c. co 2 tygodnie były spójne z wynikami badań dla tocilizumabu podawanego i.v.

Ponadto w ramach uzupełnienia analizy przedstawiono długookresową ocenę bezpieczeństwa na podstawie przedłużeń badań *BREVACTA* (96 tyg.+84 tyg.), *Baek 2018* (72 tyg.) oraz *LITHE* (104 oraz 260 tyg.). Na podstawie powyższych danych raportowano marginalną liczbę zgonów u chorych (1-2%), natomiast pozostałe wyniki potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa tocilizumabu nawet w 5-letnim okresie obserwacji.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa TOC wydanych przez EMA, FDA oraz URPLW MiPB najczęściej zwracano uwagę na występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia jamy nosowej i gardła, bólu głowy, nadciśnienia tętniczego i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Do najcięższych działań niepożądanych należały poważne zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita, ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby oraz reakcje nadwrażliwości.

W bazie *ADRReports* oraz bazie *WHO UMC* zareportowane zostały przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra®, wśród których najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia w badaniach diagnostycznych.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono na podstawie informacji zawartych w raporcie dla produktu leczniczego RoActemra® stosowanego w leczeniu chorych na RZS, wydanym przez EMA w 2009 roku. Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tocilizumabu, Komitet ds. Rejestracji Leków uznał, że **stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego RoActemra® jest korzystny.**

WNIOSKI

Reumatoidalne zapalenie stawów to dość szeroko rozpowszechniona układowa autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, charakteryzująca się symetrycznym destrukcyjnym zapaleniem stawów. Oszacowano, że w Polsce 1% osób z dorosłej populacji cierpi na tę chorobę, z czego można wywnioskować, że aż około 400 000 osób narażonych jest na niepełnosprawność i w dużej mierze inwalidztwo wynikające z przebiegu RZS.

Korzystne rokowanie u chorych na RZS związane jest szczególnie z czasem, który upłynął od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoczęcia odpowiedniego, skutecznego leczenia. Niewłaściwie dobrane leczenie wpływa na postęp choroby. Analiza międzynarodowych baz danych wskazuje, że niższy wskaźnik DAS28 w chwili rozpoczęcia terapii pozwala zwiększyć szansę na osiągnięciu remisji. W wytycznych EMA 2015 dotyczących leków stosowanych w leczeniu RZS (innych niż NLPZ) wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest uzyskanie i utrzymanie niskiej aktywności choroby.

Analizę w niniejszym raporcie przedstawiono w oparciu o wysokiej jakości badania randomizowane oraz uzupełniono o wyniki z badań jednoramiennych oraz dodatkowe dane z posteru konferencyjnego [REDACTED]. Ocenę przeprowadzoną w raporcie oparto na bezpośrednim porównaniu interwencji badanej ze zdefiniowanymi komparatorami (csDMARD oraz ADA).

Przedstawione w raporcie wyniki analizy klinicznej wskazują na wyższą skuteczność TOC względem csDMARD oraz wyższą skuteczność względem ADA w populacji chorych na RZS. Analiza w raporcie została wykonana na podstawie kluczowych efektów zdrowotnych, czyli istotnej klinicznie redukcji wskaźnika DAS28 oraz wyższej częstości występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70. Oznacza to, że istnieją dowody kliniczne potwierdzające zasadność zniesienia ograniczenia kwalifikacji chorych do programu lekowego wyłącznie do chorych z wysoką aktywnością choroby.

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

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [29] celem analizy klinicznej dla produktu leczniczego RoActemra® (TOC, tocilizumab), jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego RoActemra®, obejmuje chorych z populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym [5]. Wniosek dotyczy bowiem rozszerzenia kryteriów kwalifikacji chorych do obowiązującego obecnie *Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10⁸ M 05, M 06, M 08)* [25] i włączenia do programu także chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o umiarkowanej aktywności tj. chorych, u których:

- ⊕ wartość DAS⁹ 28 wynosi >3,2 ale ≤ 5,1 albo;
- ⊕ wartość DAS wynosi >2,4 ale ≤ 3,7 albo;
- ⊕ wartość SDAI¹⁰ wynosi >11,0 ale ≤ 26,0 [12, 34].

Należy podkreślić, iż populacja rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF¹¹ alfa (anty-TNF), tocilizumabem i rytuksymabem (RTX, ang. *rituximab*). Obowiązujący obecnie *Program lekowy leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* dopuszcza bowiem ponowne leczenie substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby u chorych z nawrotem aktywnej

⁸ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

⁹ ang. *Disease Activity Score* – wskaźnik aktywności choroby

¹⁰ ang. *Simplified Disease Activity Index* – uproszczony wskaźnik aktywności choroby

¹¹ ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu

choroby stwierdzonej gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:

- ⊕ DAS28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo;
- ⊕ DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo;
- ⊕ SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11 [25].

2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [29] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [15].

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

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

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

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego (APD)* [8], stanowiącym swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych

działaniach niepożądanych leków¹² (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA, URPLWMI PB i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

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

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

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

¹² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL¹³).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH¹⁴) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za pomocą deskryptorów MeSH czy *Emtree – Tool* w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania.

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

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

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

¹³ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

¹⁴ ang. *Medical Subject Headings* – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁵ z metaanalizami lub bez nich) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

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

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--------------------|--|--|
| Bazy główne | | |
| Populacja | <p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o <u>umiarkowanej aktywności</u>, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja obejmuje jedynie chorych niestosujących uprzednio terapii biologicznej.</p> <p>Komentarz: do analizy włączano jedynie przeglądy, w których wyszczególniono dane dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, tj. chorych, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wartość DAS28 wynosi >3,2 ale ≤ 5,1 albo; ⊗ wartość DAS wynosi >2,4 ale ≤ 3,7 albo; ⊗ wartość SDAI wynosi >11,0 ale ≤ 26,0. | Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę. |
| Interwencja | <p>Tocilizumab zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) RoActemra®</i> [5]:</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego <i>RoActemra®</i> dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 8 mg/kg raz na cztery tygodnie w postaci wlewu dożylnego (i.v., łac. <i>intraveonus</i>), lub ⊗ 162 mg raz w tygodniu (qw, ang. <i>once every week</i>) podawane podskórnie (s.c., łac. <i>subcutaneous</i>). <p>Zgodnie z zapisami <i>Programu lekowego reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> [25], TOC podaje się w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) (w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie</p> | Inna niż wymieniona. |

¹⁵przeglądy spełniające kryteria Cook [6]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------|---|--|
| | tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną (SSZ) lub leflunomidem (LEF) w obowiązujących dawkach. | |
| Metodyka | Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich). | Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne. |
| | Publikacje pełnotekstowe w językach polskim lub angielskim. | Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski i angielski. |

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 834 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której odnaleziono 32 publikacje.

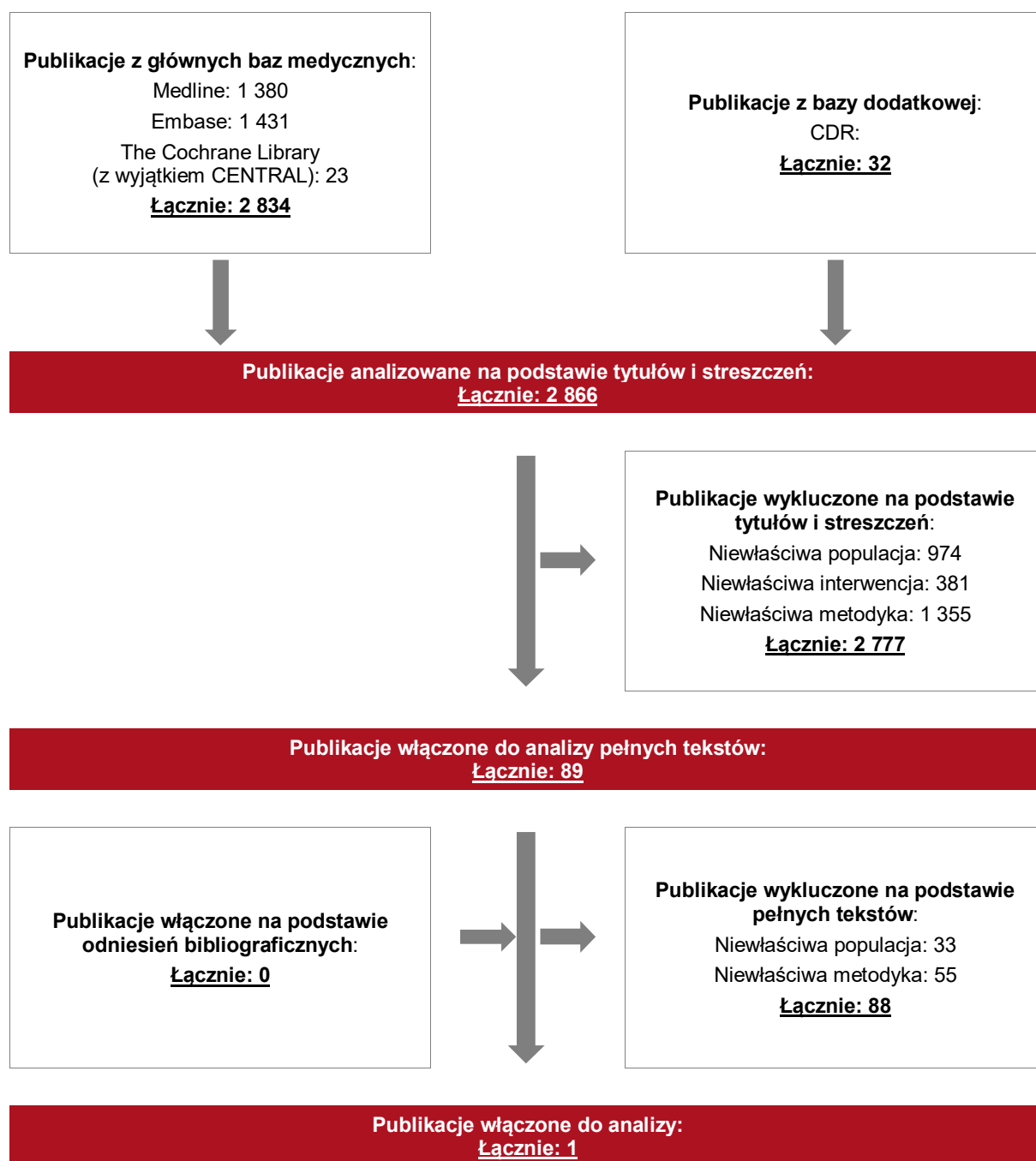
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Ursini 2019 [39]) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

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

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁶ (Rysunek 1) [26]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.1.

¹⁶ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

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



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

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

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

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

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

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

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

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

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

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

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

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

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------------------------|---|---|
| Podetap IIa – bazy główne | | |
| Populacja | <p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o <u>umiarkowanej aktywności</u>, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>Do analizy włączano jedynie badania, w których wyszczególniono dane dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, tj. chorych, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wartość DAS28 wynosi >3,2 ale ≤ 5,1 albo; ⊕ wartość DAS wynosi >2,4 ale ≤ 3,7 albo; ⊕ wartość SDAI wynosi >11,0 ale ≤ 26,0. | <p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę.</p> |

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-------------|---|--------------------------|
| | <p>Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, tocilizumabem i rytuksymabem.</p> <p>Komentarz: w przypadku, gdy nie zostaną odnalezione randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o <u>umiarkowanej aktywności</u>, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby / lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), do analizy włączane będą także <u>randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio</u> skuteczność i bezpieczeństwo TOC względem wybranego komparatora, u chorych na RZS o <u>aktywności umiarkowanej do ciężkiej</u>.</p> | |
| Interwencja | <p>Tocilizumab zgodnie z ChPL <i>RoActemra</i>® [5]: Zalecana dawka produktu leczniczego <i>RoActemra</i>® dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 8 mg/kg raz na cztery tygodnie i.v. lub ⊕ 162 mg raz w tygodniu s.c. <p>Zgodnie z zapisami <i>Programu lekowego reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> [25], TOC podaje się w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p> | Inna niż wymieniona. |
| Komparator | <ul style="list-style-type: none"> ⊕ csDMARD (ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby) tj. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina (stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi csDMARD); ⊕ adalimumab (ADA). <p>Szczegółowy opis komparatorów (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> [8].</p> <p>Komentarz: Wspomagająco u chorych mogą być stosowane GKS (glikokortykosteroidy), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub leki p/bólowe.</p> | Niezgodny z założeniami. |
| | <p>Dowolny komparator.</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p> <p>Komentarz: nie dotyczy badań włączanych dla populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.</p> | n/d |

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|--|--|
| | Brak w przypadku badań jednoramiennych (jeśli konieczne było włączenie badania jednoramiennego tj. nie odnaleziono badań z grupą kontrolną). Komentarz: nie dotyczy badań włączanych dla populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. | n/d |
| Punkty końcowe | Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: ⊕ ocena odpowiedzi na leczenia (na podstawie kryteriów ACR (ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne) oraz wskaźnika DAS28); ⊕ profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane, w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych). Komentarz: Wybór punktów końcowych uwzględnionych w analizie klinicznej został szczegółowo przedstawiony w APD [8]. | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi. |
| Metodyka | Badania eksperymentalne z grupą kontrolną. Komentarz (1): w przypadku braku takich badań dla populacji chorych z umiarkowanym RZS, do analizy będą włączane badania bez grupy kontrolnej. Komentarz (2): w przypadku badań dla populacji chorych o aktywności RZS umiarkowanej do ciężkiej, do analizy włączano tylko eksperymentalne, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną. | Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków. Publikacje w językach innych niż polski i angielski. |
| | Badania obserwacyjne z grupą kontrolną. Komentarz (1): w przypadku braku takich badań dla populacji chorych z umiarkowanym RZS, do analizy będą włączane badania bez grupy kontrolnej. Komentarz (2): w przypadku badań dla populacji chorych o aktywności RZS umiarkowanej do ciężkiej do analizy włączano tylko eksperymentalne, randomizowane badania kliniczne. | |
| | Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne). | |
| | Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim i angielskim. | |
| Podetap IIb – strona EMA (RZS o aktywności umiarkowanej i RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej)/ FDA i rejestry badań klinicznych (umiarkowana aktywność RZS) | | |
| Populacja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Interwencja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Komparator | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Punkty końcowe | <u>RZS o aktywności umiarkowanej:</u> dodatkowe dane do badań klinicznych, przedstawiające wyniki dla chorych z umiarkowanym RZS. <u>RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej:</u> dodatkowe wyniki dla badań włączonych do analizy (uzupełnienie wyników z publikacji odnalezionych w bazach głównych). | Niezgodne z założonymi. |
| Metodyka | Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa. | Niezgodny z założonymi. |

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|--|--|
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim. | Publikacje w językach innych niż polski i angielski. |
| Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa) | | |
| Populacja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Interwencja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Komparator | n/d | n/d |
| Punkty końcowe | Profil bezpieczeństwa. | Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. |
| Metodyka | Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. | Inne niż wymienione. |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim. | Publikacje w językach innych niż polski i angielski. |

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 402 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono łącznie 435 publikacji (łącznie pod kątem kryteriów dla podetapu IIb i IIc);
- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 102 publikacje dla wyszukiwanej strategii (łącznie pod kątem kryteriów dla podetapu IIb i IIc);
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono łącznie 6 publikacji;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- ⊕ stronę internetową The U.S. National Institutes of Health, na której odnaleziono 216 trafień;
- ⊕ stronę internetową EU Clinical Trials Register, na której odnaleziono 100 trafień.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono łącznie 29 publikacji/rekordów.

Włączono ogółem 11 badań (17 publikacji) dla tocilizumabu analizowanego w populacji chorych na RZS:

- ⊕ 8 randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (RCT, ang. *randomised controlled trial*) na podstawie których wykonano porównanie bezpośrednie tocilizumabu+csDMARD względem placebo (PLC) + csDMARD: *Baek 2018* [40], *BREVACTA* (publikacje *Kivitz 2015* [44], *Kivitz 2016* [45], *Kivitz 2018* [46]), *CHARISMA* (publikacja *Maini 2006* [49]), *LITHE* (publikacja *Kremer 2011* [47], *Fleischmann 2013* [41], *Kremer 2016* [48]), *MEASURE* (publikacja *McInnes 2015* [50]), *OPTION* (publikacja *Smolen 2008* [54]), *ROSE* (publikacja *Yazici 2012* [56]), *TOWARD* (publikacja *Genovese 2008* [43], poster konferencyjny *Nadzieja-Kozioł 2019* [51]¹⁷ ██████████ Badania przeprowadzono w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby, natomiast na podstawie posteru konferencyjnego *Nadzieja-Kozioł 2019* ██████████ do badania *TOWARD* możliwe było uzyskanie wyników dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością choroby;
- ⊕ 1 badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TOC vs ADA w populacji chorych z ciężkim nasileniem choroby – badanie *ADACTA* (publikacja *Gabay 2013* [42]). Pomimo ograniczenia związanego z populacją (ciężka aktywność choroby) oraz interwencją (leki podawane w monoterapii), uznano za właściwe włączenie tego badania do analizy, ponieważ umożliwia wykonanie porównania bezpośredniego z adalimumabem;
- ⊕ 2 badania dla TOC+csDMARD: eksperymentalne, jednoramienne badanie *Ruiz-Limon 2017* [53] oraz obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe badanie *Wakabayashi 2011* [55]. Badania te włączono w celu uzupełnienia danych dotyczących skuteczności leczenia w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa tocilizumabu została wykonana na podstawie następujących 11 dokumentów:

- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra®* [67];

¹⁷ poster konferencyjny został włączony do analizy dodatkowo z uwagi na fakt, iż zawierał w sobie, istotne dla analizowanego wskazania dane kliniczne dla TOC

- ⊕ 5 komunikatów PRAC¹⁸ [71, 72, 73, 74, 75];
- ⊕ 2 komunikaty URPLWMIpB 2019 i URPLWMIpB 2010 [76, 77];
- ⊕ dokument FDA 2018 [70];
- ⊕ strony internetowej ADRReports [68];
- ⊕ strony internetowej WHO UMC [66].

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono na podstawie informacji zawartych w raporcie oceniającym dla produktu leczniczego RoActemra® stosowanego w leczeniu chorych na RZS, wydany przez EMA w 2009 roku [69].

W bazach *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register* odnaleziono 2 badania, w tym 1 badanie o statusie zakończonym, nieopublikowanego (ocena TOC+MTX względem PLC+MTX u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, po niepowodzeniu terapii co najmniej 2 csDMARD) oraz 1 badanie o statusie nieznanym (ocena TOC względem bDMARD¹⁹ u chorych na RZS w rzeczywistej praktyce klinicznej). Powyższe badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

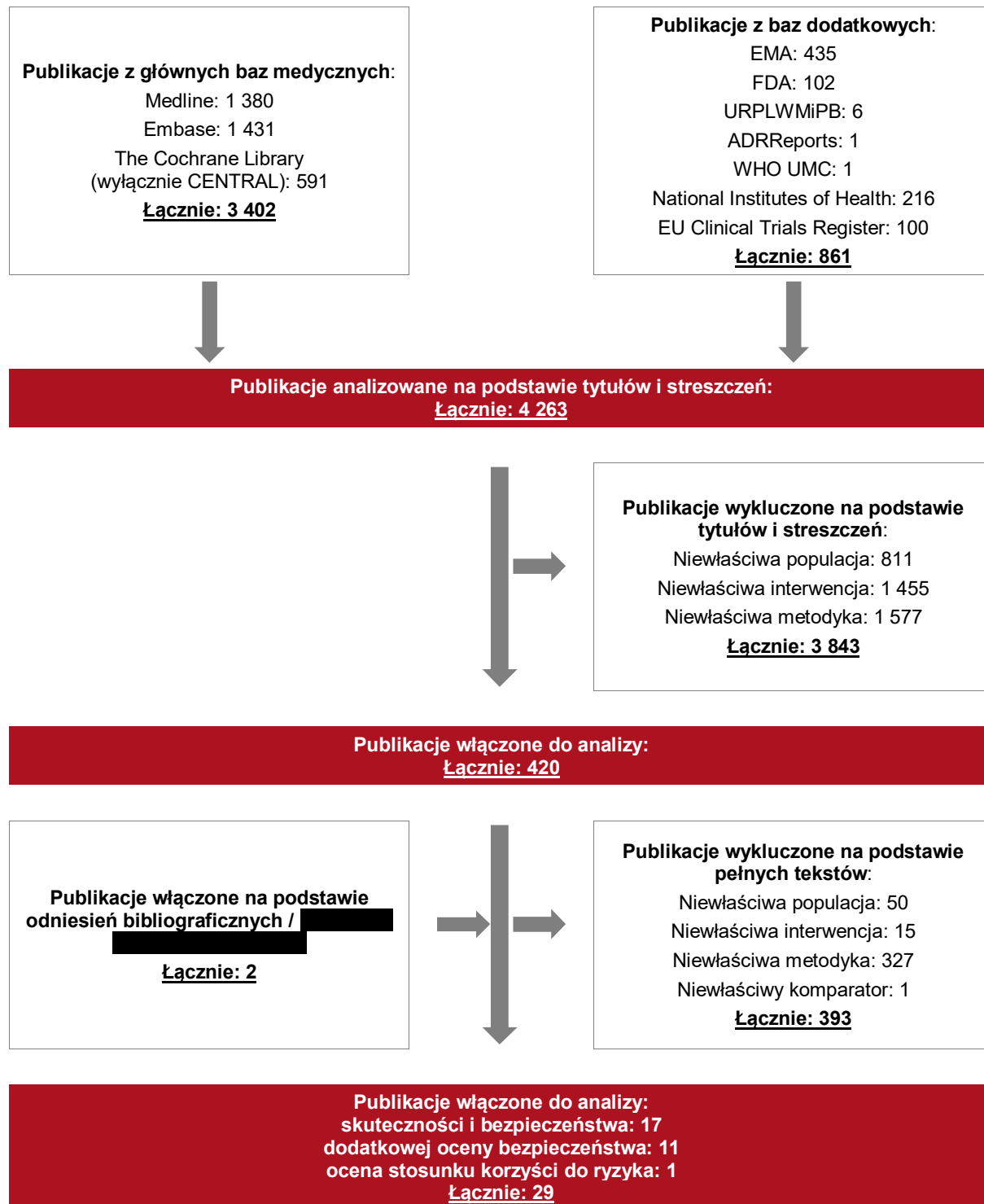
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.2.

¹⁸ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

¹⁹ ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs* – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora

W ramach II etapu przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla tocilizumabu, odnaleziono 8 badań randomizowanych umożliwiających porównanie bezpośrednio TOC względem csDMARD. Odnaleziono również 1 badanie randomizowane bezpośrednio porównujące TOC względem ADA: badanie *ADACTA*. Na podstawie powyższych badań przeprowadzona zostanie główna analiza interwencji badanej względem przyjętych komparatorów.

Jednakże z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia badania *ADACTA* dla porównania TOC vs ADA, związane z populacją (ciężka aktywność choroby) oraz interwencją (leki podawane w monoterapii), uznano za stosowne przeprowadzenie dodatkowego wyszukiwania badań dla adalimumabu, na podstawie których możliwe będzie wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję (PLC+csDMARD).

W związku z powyższym podjęto decyzję o konieczności przeprowadzenia kolejnego etapu wyszukiwania – III etap przeglądu systematycznego.

3.5.1. Strategia wyszukiwania

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti, ot, ab, kw, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn, a w odniesieniu do metodyki - deskryptor pt (ang. *publication type* – rodzaj publikacji). W bazach Medline i The

Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za pomocą deskryptorów MeSH czy *Emtree – Tool* w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć randomizowane badania kliniczne na podstawie których możliwe będzie wykonanie porównania pośredniego TOC vs ADA poprzez wspólną referencję (PLC+csDMARD).

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2.

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------|---|--|
| Populacja | <p>W ramach wyszukiwania badań dla komparatora włączano wyłącznie badania przeprowadzone na populacji chorych zbliżonej do populacji chorych analizowanych w badaniach odnalezionych w ramach II etapu wyszukiwania (badania pierwotne dla TOC).</p> <p>Populację uczestniczącą w badaniach włączonych w ramach II etapu przeglądu systematycznego stanowili chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o <u>umiarkowanej do ciężkiej aktywności</u>, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).</p> | Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę. |

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------|--|--|
| | Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, tocilizumabem i rytuksymabem. | |
| Interwencja | <p>Adalimumab zgodnie z ChPL <i>Humira</i>® [3]: Zalecana dawka produktu leczniczego <i>Humira</i>® dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg s.c. co drugi tydzień (q2w, ang. <i>once every 2 weeks</i>) w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Zgodnie z zapisami <i>Programu lekowego reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> [25], ADA podaje się w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie ADA łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p> | Inna niż wymieniona. |
| Komparator | <p>Placebo + csDMARD tj. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina (stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi csDMARD).</p> <p>Szczegółowy opis (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> [8].</p> <p>Komentarz: Wspomagająco u chorych mogą być stosowane GKS, NLPZ lub leki p/bólowe.</p> | Niezgodny z założonymi. |
| Punkty końcowe | <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji zbieżne z ocenianymi w badaniach włączonych w II etapie przeglądu, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (na podstawie kryteriów ACR oraz wskaźnika DAS28); ⊗ profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane, w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych). <p>Komentarz: Wybór punktów końcowych uwzględnionych w analizie klinicznej został szczegółowo przedstawiony w APD [8].</p> | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi. |
| Metodyka | Badania randomizowane z grupą kontrolną umożliwiające wykonanie porównania pośredniego (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). | Badania wtórne, opracowania pogładowe, opisy przypadków. |
| | Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie. | |
| | Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim i angielskim. | Publikacje w językach innych niż polski i angielski. |

3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 983 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

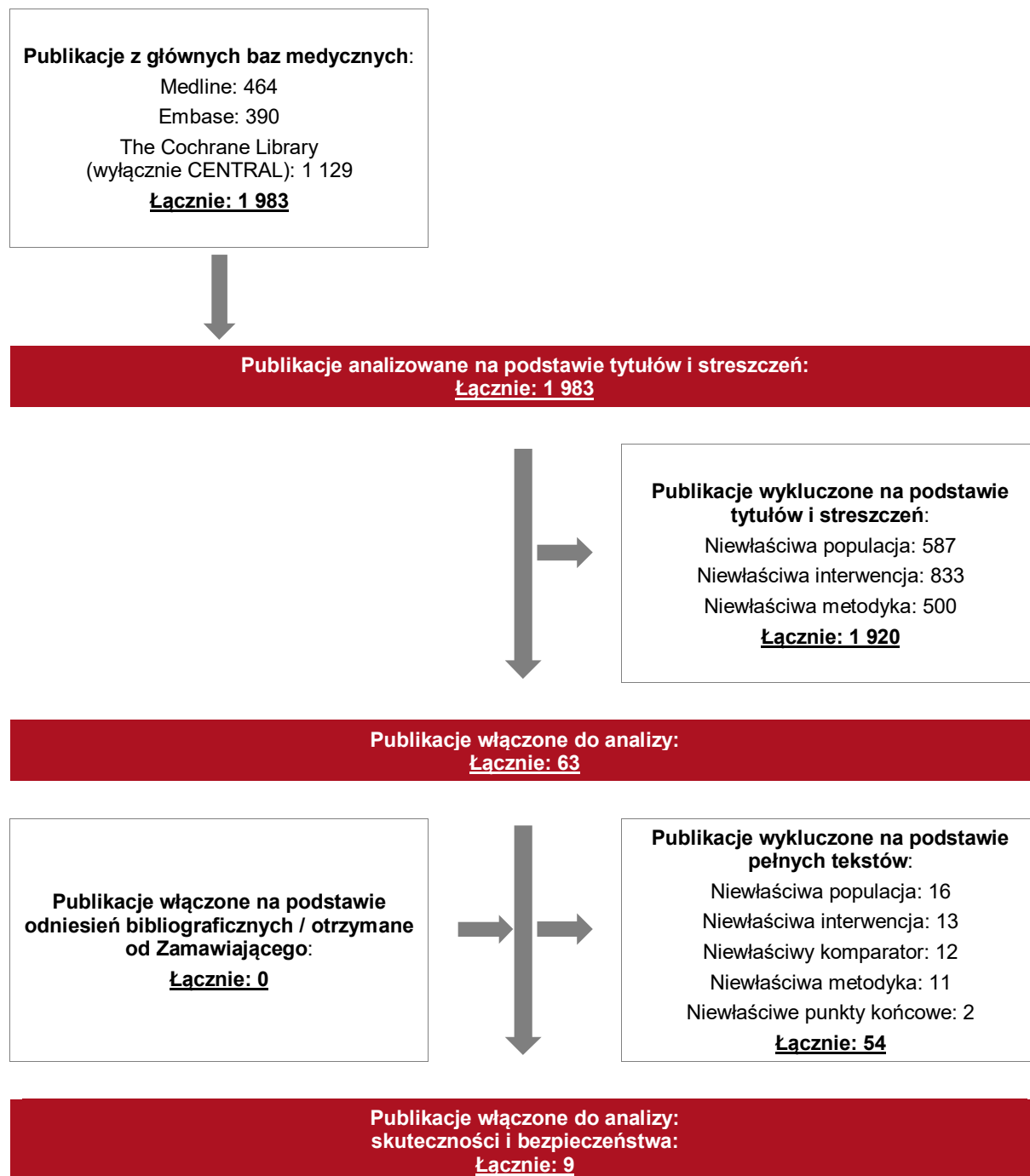
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono łącznie 9 badań (9 publikacji) dla adalimumabu analizowanego w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, na podstawie których możliwe było wykonanie porównania pośredniego z wynikami badań dla TOC odnalezionymi w II etapie przeglądu systematycznego, poprzez wspólną referencję (PLC+csDMARD):

- ⊕ badanie *ARMADA* (publikacja *Weinblatt 2003* [64]);
- ⊕ badanie *Chen 2009* [57];
- ⊕ badanie *DE019* (publikacja *Keystone 2004* [60]);
- ⊕ badanie *Kim 2007* [61];
- ⊕ badanie *ORAL Standard* (publikacja *Van Vollenhoven 2012* [63]);
- ⊕ badanie *RA-BEAM* (publikacja *Taylor 2017* [62]);
- ⊕ badanie *SELECT-COMPARE* (publikacja *Fleischmann 2019* [41]);
- ⊕ badanie *STAR* (publikacja *Furst 2003* [59]);
- ⊕ badanie *Weinblatt 2015* [65].

Z powyższych badań włączono do analizy wyłącznie te grupy chorych oraz punkty końcowe spełniające kryteria włączenia do analizy, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego względem badań odnalezionych w ramach II etapu przeglądu systematycznego (szczegółowe informacje podano w dalszej części analizy).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na poniższym diagramie PRISMA. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappą pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.3.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [6]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [30]. W załączniku 7.7 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 112 i Tabela 113).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [17]. W załączniku 7.7 przedstawiono wzór skali (Tabela 114).

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [37], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [27]. W załączniku 7.7 przedstawiono wzór skali (Tabela 115).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [15]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.7 (Tabela 117).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [14] (Tabela 116).

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy: *Ursini 2019*.

Przegląd systematyczny *Ursini 2019* spełniał 4 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy). Wg skali AMSTAR 2 przegląd ten został oceniony jako przegląd bardzo niskiej jakości.

Celem powyższego opracowania wtórnego była ocena wpływu terapii biologicznej (w tym TOC) na funkcję śródbłonna, sztywność tętnic oraz subkliniczne objawy miażdżycy u chorych

na RZS. W ramach opracowania oceniano obserwacyjne badanie *Ruiz-Limon 2017*, na podstawie którego wykazano korzystny wpływ TOC na funkcję śródbłonka u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności choroby.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonego opracowania wtórnego oraz jego ocenę w skali AMSTAR 2.

Tabela 4.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Ursini 2019

| Badanie | Ocena badań | Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania | Cel przeglądu | Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką | Wnioski |
|-------------------------|--|---|---|---|--|
| <i>Ursini 2019</i> [39] | Kryteria Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości | Bazy: MEDLINE (przez PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science Data wyszukiwania: sierpień 2018 r. | Ocena wpływu leków biologicznych innych niż anty-TNF zarejestrowanych w RZS, na funkcje śródbłonka, sztywność tętnic oraz subkliniczną miazdzącą. | 16 badań, w tym 5 badań dla TOC. <u>W tym 1 badanie spełniające kryteria do niniejszej analizy: obserwacyjne badanie <i>Ruiz-Limon 2017</i>.</u> | Na podstawie wyników badania <i>Ruiz-Limon 2017</i> , w którym uczestniczyli chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby, wykazano korzystny wpływ TOC na funkcje śródbłonka po 6 mies. terapii (ocena perfuzji oraz obszaru przekrwienia). |

Tabela 5
Skala AMSTAR 2

| Domena | | Publikacja | |
|--------|--|------------------|-----------|
| | | Domena krytyczna | Odpowiedź |
| 1. | Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO? | | Tak |
| 2. | <u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u> | TAK | Tak |
| 3. | Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji? | | Tak |
| 4. | <u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u> | TAK | Tak |
| 5. | Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków? | | Tak |
| 6. | Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków? | | Nie |

| Domena | | Publikacja | |
|----------------------------------|--|---------------------|-------------|
| | | Domena krytyczna | Odpowiedź |
| 7. | <u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u> | TAK | Nie |
| 8. | Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych? | | Tak |
| 9. | <u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u> | TAK | Nie |
| 10. | Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań? | | Nie |
| 11. | <u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) | TAK | Nie dotyczy |
| 12. | Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) | | Nie dotyczy |
| 13. | <u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u> | TAK | Nie |
| 14. | Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu? | | Nie |
| 15. | <u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych) | TAK | Nie |
| 16. | Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu? | | Tak |
| Jakość przeglądu systematycznego | | bardzo niska | |

- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

3.8. Włączone badania pierwotne

3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Badania RCT dla TOC

Do analizy włączono osiem badań randomizowanych porównujących TOC+csDMARD względem PLC+csDMARDs (*Baek 2018*, *BREVACTA*, *CHARISMA*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE*, *TOWARD*) oraz jedno badanie porównujące TOC względem ADA (*ADACTA*). Wszystkie zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wszystkie opisano jako podwójnie zaślepienie, a większość jako badania fazy III (*Baek 2018*, *BREVACTA*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE* (fazy IIIb), *TOWARD*). Badanie *ADACTA* było badaniem fazy IV. Wszystkie włączone badania sponsorowano z zewnętrznych źródeł i były wieloośrodkowe.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich włączonych badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Wiarygodność publikacji trzech badań (*CHARISMA*, *MEASURE*, *OPTION*) oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów, pozostałe badania uzyskały wynik 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (punkt odejmowano z uwagi na brak szczegółowego opisu metody randomizacji lub zaślepienia).

Główny okres obserwacji (etap randomizowany) w badaniach *Baek 2018*, *BREVACTA*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE*, *TOWARD* oraz *ADACTA* wynosił 24 tygodnie. Ponadto w badaniu *Baek 2018*, *BREVACTA* oraz *MEASURE* przeprowadzono etapy otwarte i przedłużenia badań: dodatkowe 48 tygodni przedłużenia w badaniu *Baek 2018*, 80 tygodni przedłużenia w badaniu *MEASURE*, a dla badania *BREVACTA* – 72 tygodni etapu niezaślepieniego (publikacja *Kivitz 2018*) oraz 84 tygodnie dodatkowego przedłużenia (publikacja *Kivitz 2016*²⁰ obejmowała przedłużenie badań *BREVACTA* i *SUMMACTA*, przy czym badanie *SUMMACTA* nie zostało włączone do analizy klinicznej z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia, ale zostało przedstawione w ramach APD [8]). W badaniu *ADACTA* okres

²⁰w publikacji *Kivitz 2016* analizowano łącznie chorych, którzy ukończyli badania *BREVACTA* i *SUMMACTA* i których powtórnie zrandomizowano do grup otrzymujących TOC s.c. podawany co tydzień lub co 2 tygodnie.

obserwacji rozszerzony był o dodatkowe 8 tygodni obserwacji ze względu na profil bezpieczeństwa. Okres obserwacji w badaniu *CHARISMA* wynosił do 20 tygodni (skuteczność oceniano dla okresu obserwacji 16 tygodni). W badaniu *LITHE* okres obserwacji wynosił łącznie 260 tygodni i zawierał 3 etapy: 52 tygodniowy etap podwójnie zaślepiony, kontrolowany placebo, 52-tygodniowy etap otwarty (publikacja *Fleischmann 2013*) oraz 156 tygodni otwartego przedłużenia badania (publikacja *Kremer 2016*).

We włączonych badaniach uczestniczyli dorośli chorzy na RZS, rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR. Czas trwania choroby wynosił co najmniej 6 miesięcy. Chorzy we wszystkich badaniach charakteryzowali się umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby. Natomiast w badaniu *ADACTA* uczestniczyli chorzy z ciężką aktywnością choroby (średni wskaźnik DAS28 wynosił 6,7 (SD=0,9) i 6,8 (SD=0,9) odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). Aktywność choroby określano na podstawie powszechnie ocenianych parametrów tj. liczba obrzękniętych i bolesnych stawów oraz wskaźniki zapalne tj. stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C Reactive Protein*) i poziom OB (odczyn Biernackiego).

Liczebność populacji we włączonych badaniach była bardzo zróżnicowana i dla poszczególnych grup włączonych do niniejszej analizy wynosiła:

- ⊕ badanie *Baek 2018*:
 - ⊗ grupa TOC+csDMARD: N²¹=47;
 - ⊗ grupa PLC+csDMARD: N=48;
 - ⊗ przedłużenie badania – TOC+csDMARD: N=89;
- ⊕ badanie *BREVACTA*:
 - ⊗ grupa TOC s.c.+ csDMARD: N=437;
 - ⊗ grupa PLC+csDMARD: N=219;
 - ⊗ przedłużenie badania (publikacja *Kivitz 2016*): grupa TOC s.c. q2w + csDMARD N=44, grupa TOC s.c. qw + csDMARD N=173;
- ⊕ badanie *CHARISMA*:
 - ⊗ grupa TOC 8 mg/kg + MTX: N=50;
 - ⊗ grupa PLC+MTX: N=49;
- ⊕ badanie *LITHE*:

²¹ Liczba chorych w grupie

- ⊗ grupa TOC 8 mg/kg + MTX: N=398;
- ⊗ grupa PLC+MTX: N=393;
- ⊗ przedłużenie badania (publikacja *Kremer 2016*) – TOC+csDMARD: N=1 149;
- ⊕ badanie *MEASURE*:
 - ⊗ grupa TOC+MTX: N=69;
 - ⊗ grupa PLC+MTX: N=63;
- ⊕ badanie *OPTION*:
 - ⊗ grupa TOC 8 mg/kg+MTX: N=205;
 - ⊗ grupa PLC+MTX: N=204;
- ⊕ badanie *ROSE*:
 - ⊗ grupa TOC 8 mg/kg+csDMARD: N=409;
 - ⊗ grupa PLC+csDMARD: N=205;
- ⊕ badanie *TOWARD*:
 - ⊗ grupa TOC+csDMARD: N=803;
 - ⊗ grupa PLC+csDMARD: N=413;
- ⊕ badanie *ADACTA*:
 - ⊗ grupa TOC+PLC: N=163;
 - ⊗ grupa ADA+PLC: N=162.

W analizie oceniano grupy chorych, którym podawano TOC i.v. w dawce 8 mg/kg co 4 tygodnie (badania *Baek 2018*, *CHARISMA*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE*, *TOWARD* oraz *ADACTA*). Interwencję kontrolną w tych badaniach stanowiło PLC i.v. Jedynie w badaniu *ADACTA* w grupie kontrolnej podawano ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie razem z PLC. Wszystkim chorym w badaniach podawano leczenie wspomagające csDMARD (z wyłączeniem badania *ADACTA*). W badaniach *CHARISMA*, *LITHE* oraz *OPTION* podawano również TOC w schematach dawkowania niezgodnych z kryterium włączenia do niniejszej analizy (TOC 2 mg/kg, TOC 4 mg/kg lub TOC w monoterapii). Wyniki dla grup chorych otrzymujących taką interwencję nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie. Wyjątek stanowiło badanie *BREVACTA*, w którym interwencję badaną stanowił TOC s.c. w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie + csDMARD, a interwencję kontrolną stanowiło PLC, podawane w takim samym schemacie jak TOC + csDMARD. Z uwagi na niewłaściwą interwencję (zgodnie z zapisami ChPL TOC s.c. powinien być podawany w odstępach cotygodniowych) wyniki badania *BREVACTA* posłużyły wyłącznie dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa. W badaniu *LITHE* po pierwszym roku badania większość chorych z grupy badanej i kontrolnej

zmieniła terapię na niezaślepiony TOC 8 mg/kg, w związku z czym wyniki dla chorych leczonych TOC z etapów przedłużenia badania z publikacji *Fleischmann 2013* i *Kremer 2016* w niniejszej analizie przedstawiono jedynie jako długookresową ocenę profilu bezpieczeństwa.

We wszystkich badaniach (z wyjątkiem badania *ADACTA*) stosowanym leczeniem wspomagającym był najczęściej MTX oraz inne csDMARD (m.in. chlorochina, hydroksychlorochina, leflunomid, preparaty złota), a także GKS, NLPZ i kwas foliowy.

Badanie 1-ramienne dla TOC

Do analizy włączono jednoramienne badanie eksperymentalne *Ruiz-Limon 2017* oraz retrospektywne, kohortowe badanie z grupą kontrolną *Wakabayashi 2011*. Z uwagi na kryterium populacji z badania *Wakabayashi 2011* w niniejszym raporcie przedstawiono jedynie grupę chorych wcześniej nieleczonych lekami z grupy anty-TNF (grupa anty-TNF *naive*). Badanie *Ruiz-Limon 2017* zostało zaklasyfikowane do kategorii IID, a badanie *Wakabayashi 2011* do kategorii IIID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Obydwa badania przeprowadzono w jednym ośrodku. Badanie *Ruiz-Limon 2017* finansowano z zewnętrznych źródeł, natomiast w badaniu *Wakabayashi 2011* nie podano źródeł finansowania.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *Wakabayashi 2011* w zakresie przeprowadzonego porównania grupa anty-TNF *naive* vs grupa anty-TNF *switched* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Wiarygodność badania *Ruiz-Limon 2017* oceniono za pomocą skali NICE na odpowiednio 4 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów (badanie przeprowadzone w jednym ośrodku, brak sprecyzowanych kryteriów wykluczenia, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy). Badanie *Wakabayashi 2011* uzyskało w skali NOS w domenie dobór próby 4 z 4 możliwych do zdobycia gwiazdek, w domenie porównywalność 1 z 2 możliwych do zdobycia gwiazdek i w domenie punkt końcowy 3 z 3 możliwych do zdobycia gwiazdek. Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 24 tygodnie.

W badaniach *Ruiz-Limon 2017* oraz *Wakabayashi 2011* uczestniczyli chorzy na RZS rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR. W badaniu *Wakabayashi 2011* chorzy charakteryzowali się wystąpieniem niepowodzenia terapii co najmniej 1 csDMARD lub lekiem z grupy anty-TNF (grupa anty-TNF *switched* nie uwzględniona w niniejszej analizie). Chorzy w badaniu *Ruiz-Limon 2017* charakteryzowali się umiarkowaną aktywnością choroby. W badaniu

Wakabayashi 2011 uczestniczyli chorzy z aktywnością choroby niską do ciężkiej, przy czym wyniki przedstawiano również w podgrupach wydzielonych ze względu na początkową aktywność choroby. W momencie rozpoczęcia badania 43,5% chorych wykazywało umiarkowaną aktywność choroby. Początkowy średni wskaźnik DAS28 w badaniu *Ruiz-Limon 2017* wyniósł 4,25 (SD=0,18), a w badaniu *Wakabayashi 2011* 4,6 (SD=1,4).

Liczebność populacji w badaniu *Ruiz-Limon 2017* wyniosła 20 chorych w grupie TOC+csDMARD. W badaniu *Wakabayashi 2011* do grupy TOC (anty-TNF *naïve*) włączono 46 chorych, przy czym 20 (43,5%) chorych wykazywało umiarkowaną aktywność choroby.

W badaniu *Ruiz-Limon 2017* interwencję stanowił TOC s.c. w dawce 162 mg podawany raz w tygodniu, a w badaniu *Wakabayashi 2011* TOC w dawce 8mg/kg podawany co 4 tygodnie w postaci infuzji dożylniej. Leczenie wspomagające w badaniu *Ruiz-Limon 2017* obejmowało podawanie csDMARD (NLPZ, MTX, GKS, leflunomid, witamina D, hydroksychlorochina). W badaniu *Wakabayashi 2011* w ramach leczenia wspomagającego podawano GKS, NLPZ i csDMARD.

Badania RCT dla ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD

Do analizy włączono 9 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań porównujących ADA+csDMARD względem PLC+csDMARD (*ARMADA, Chen 2009, DE019, Kim 2007, ORAL Standard, RA-BEAM, SELECT-COMPARE, STAR, Weinblatt 2015*). Wszystkie zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wszystkie włączone badania (poza badaniem *Chen 2009*, w którym nie podano źródeł finansowania) finansowano z zewnętrznych źródeł. Badania *ARMADA, DE019, ORAL Standard, RA-BEAM, SELECT-COMPARE, STAR, Weinblatt 2015* były badaniami wieloośrodkowymi i międzynarodowymi. Badanie *Kim 2007* przeprowadzono w wielu ośrodkach w jednym kraju (Korea Południowa), a badanie *Chen 2009* w jednym ośrodku.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w we wszystkich włączonych badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). W badaniach *RA-BEAM* oraz *SELECT-COMPARE* zastosowano również podejście *non-inferiority* dla

porównania BAR (barycynib) vs ADA w ocenie odpowiedzi ACR20²² w 12. tygodniu – badanie *RA-BEAM*, a także porównania UPA (upacynib) vs ADA w ocenie wybranych punktów końcowych – badanie *SELECT-COMPARE* (porównania te nie stanowiło przedmiotu niniejszej analizy). Wiarygodność publikacji pięciu badań (*DE019*, *ORAL Standard*, *RA-BEAM*, *SELECT-COMPARE*, *Weinblatt 2015*) oceniono za pomocą skali Jadad na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów, trzy badania (*ARMADA*, *Kim 2007*, *STAR*) uzyskały 3 z 5 możliwych do uzyskania punktów, a jedno badanie (*Chen 2009*) uzyskało 2 z 5 możliwych do uzyskania punktów. Wiarygodność obniżono z uwagi na brak szczegółowych informacji dotyczących metody randomizacji i/lub zaślepienia, a w badaniu *Chen 2009* nie podano również utraty chorych.

Główne okresy obserwacji we włączonych badaniach wynosiły: 12 tygodni (badanie *Chen 2009*), 24 tygodnie (badania *ARMADA*, *Kim 2007*, *RA-BEAM*, *STAR*, *Weinblatt 2015*), 26 tygodni (badanie *SELECT-COMPARE*) oraz 52 tygodnie (badania *DE019*, *ORAL Standard*). W badaniu *RA-BEAM* występował również trwający 24 tygodnie II etap badania (etap randomizowany, niewłączony do niniejszej analizy z uwagi na kryterium komparatora (porównanie ADA+MTX vs BAR+MTX)), łączny okres obserwacji w tym badaniu wyniósł 52 tygodnie.

We włączonych badaniach uczestniczyli dorośli chorzy z aktywnym RZS, we wszystkich badaniach rozpoznany zgodnie z kryteriami ACR lub EULAR (ang. *The European League against Rheumatism* – Europejska Liga Antyreumatyczna). Aktywność choroby określano na podstawie liczby obrzękniętych i bolesnych stawów oraz wskaźników zapalnych tj. stężenia CRP i poziomu OB. Na podstawie podanych średnich wartości wskaźnika DAS28 można było stwierdzić, że w badaniach *Chen 2009*, *ORAL Standard*, *RA-BEAM*, *SELECT-COMPARE* oraz *Weinblatt 2015* uczestniczyli chorzy charakteryzujący się aktywnością choroby umiarkowaną do ciężkiej (średni wynik DAS28 wynosił około 6,1-6,6). W badaniach *ARMADA*, *DE019*, *Kim 2007* i *STAR* nie raportowano wartości wskaźnika DAS28. Raportowane w tych badaniach wskaźniki aktywności choroby w ocenie chorego i w ocenie lekarza mieściły się w zakresie odpowiednio około 52-63 mm i 59-64 mm na 100 mm skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa, gdzie 0 oznacza brak aktywności choroby, a wartość 100 –

²² American College of Rheumatology 20% improvement – 20-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR

najwyższą aktywność choroby). U wszystkich chorych we włączonych badaniach stwierdzono niepowodzenie terapii MTX lub innym csDMARD (jedynie w badaniu *STAR* około 8% chorych w grupie badanej i około 7% chorych w grupie kontrolnej nie było leczonych żadnym csDMARD).

Liczebność populacji we włączonych badaniach była bardzo zróżnicowana i dla poszczególnych grup włączonych do niniejszej analizy wynosiła:

- ⊕ badanie *ARMADA*:
 - ⊗ grupa ADA 40 mg+MTX: N=67;
 - ⊗ grupa PLC+MTX: N=62;
- ⊕ badanie *Chen 2009*:
 - ⊗ grupa ADA+MTX: N=35;
 - ⊗ grupa PLC+MTX: N=12;
- ⊕ badanie *DE019*:
 - ⊗ grupa ADA 40 mg+MTX: N=207;
 - ⊗ grupa PLC+MTX: N=200;
- ⊕ badanie *Kim 2007*:
 - ⊗ grupa ADA+MTX: N=65;
 - ⊗ grupa PLC+MTX: N=63;
- ⊕ badanie *ORAL Standard*:
 - ⊗ grupa ADA+MTX: N=204;
 - ⊗ grupa PLC/TOF²³ 5 mg+MTX: N=56 oraz grupa PLC/TOF 10 mg+MTX: N=52 (w niniejszym raporcie analizowane łącznie);
- ⊕ badanie *RA-BEAM*:
 - ⊗ grupa ADA+csDMARD: N=330;
 - ⊗ grupa PLC+csDMARD: N=488;
- ⊕ badanie *SELECT-COMPARE*:
 - ⊗ grupa ADA+MTX: N=327;
 - ⊗ grupa PLC+MTX: N=651;
- ⊕ badanie *STAR*:
 - ⊗ grupa ADA+csDMARD: N=318;

²³ tofacytynib

- ⊗ grupa PLC+csDMARD: N=318;
- ⊕ badanie *Weinblatt 2015*:
 - ⊗ grupa ADA+MTX: N=59;
 - ⊗ grupa PLC+MTX: N=61.

Ocenianą interwencję we wszystkich badaniach stanowił ADA s.c. w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie + csDMARD. Interwencję kontrolną stanowiło PLC+csDMARD. W pozostałych ramionach w badaniach podawano również ADA w dawkach niezgodnych z podstawowo zalecanym dawkowaniem w ChPL (ADA 20 mg, ADA 80 mg) (badania *ARMADA*, *DE019*), jak również leki niespełniające kryterium interwencji i komparatora (tofacytynib (TOF), clazakizumab (CLZ), UPA i BAR). Wyniki dla grup chorych otrzymujących interwencje niespełniające kryteriów włączenia do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie. W badaniu *RA-BAEM* w 24. tygodniu badania chorzy otrzymujący interwencję kontrolną PLC zmieniali terapię na BAR, w związku z tym w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych pierwotnie zrandomizowanych do terapii ADA+MTX oraz PLC+MTX (pierwsze 24 tygodnie badania). We wszystkich badaniach stosowanym leczeniem wspomagającym był najczęściej MTX lub inne leki z grupy csDMARD, a także GKS, NLPZ, salicylany i kwas foliowy.

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

Tabela 6.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – badania RCT dla TOC

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|------------------|---|---|--|--|---|--|--|
| <i>Baek 2018</i> | <p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, fazy III, wieloośrodkowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> | <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia)</p> | <p><u>Okres obserwacji:</u> 72 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 24 tyg. – etap randomizowany, podwójnie zaślepiony; ⊗ 48 tyg. – otwarte przedłużenie badania. | <p>Chorzy na aktywną postać RZS, rozpoznanego zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku, oporni na leczenie MTX w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi csDMARD (aktywna choroba definiowana jako ≥6 obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych), ≥8 bolesnych stawów (na 68 ocenianych) oraz stężenie CRP ≥1 mg/dl lub poziom OB ≥28 mm/h).</p> | <p><u>Grupa badana TOC+csDMARD:</u> N=47</p> <p><u>Grupa kontrolna PLC+csDMARD:</u> N=48</p> <p><u>Przedłużenie badania:</u> N=89</p> | <p><u>TOC 8 mg/kg</u> podawany co cztery tygodnie w formie około 60 minutowej infuzji i.v.</p> | <p><u>PLC</u> podawane co cztery tygodnie w formie około 60 minutowej infuzji i.v.</p> |
| | | | | | | <p><u>Leczenie wspomagające:</u> MTX lub MTX w skojarzeniu z innymi csDMARD (hydroksychlorochiną lub sulfasalazyną). Średnia dawka MTX wynosiła 14,5 mg/tydzień w grupie badanej i 13,6 mg/tydzień w grupie kontrolnej. Dozwolone było stosowanie doustnych GKS (dawka równoważna prednizonu ≤10 mg/dobę) i NLPZ (dawki musiały być stałe ≥6 tyg. przed włączeniem do badania).</p> <p><u>Terapia ratunkowa:</u> zmiana przyjmowanego csDMARD, zwiększenie dawki csDMARD, podanie GKS w iniekcji dostawowej do 1 stawu objętego stanem zapalnym lub zwiększenie dawki doustnego GKS. Terapię ratunkową oferowano chorym, u</p> | |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|---|--|---|--|---|--|--|------------------------------------|
| | | | | | | których w 12. tyg. nie odnotowano żadnej poprawy lub w 16. tygodniu nie odnotowano co najmniej 20%-owej poprawy w liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów. <u>Przedłużenie:</u> TOC 8 mg/kg co cztery tygodnie w formie około 60 minutowej infuzji i.v. Dozwolone były modyfikacje w ramach terapii csDMARD, NLPZ i doustnymi GKS (do 40. tyg. badania) oraz dostawowe iniekcje GKS (do 40 tyg. badania). | |
| BREVACTA (publikacja <i>Kivitz 2014</i> , <i>Kivitz 2016</i> oraz <i>Kivitz 2018</i>)* | Randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, fazy III, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> . | Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia) | <u>Okres obserwacji:</u> 96 tyg. + 84 tyg. ⊗ 24 tyg. – I etap podwójnie zaślepiony (etap właściwy); ⊗ 72 tyg. – II etap niezaślepiony (przedłużenie, publikacja <i>Kivitz 2018</i>); ⊗ 84 tyg. – przedłużenie z publikacji <i>Kivitz 2016</i> (przedłużenie badań <i>BREVACTA</i> oraz <i>SUMMACTA</i> , średni czas trwania leczenia: 0,93 | Dorośli chorzy na RZS rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku i trwające co najmniej 6 miesięcy, u których występowało ≥6 obrzękniętych stawów, ≥8 bolesnych stawów oraz stężenie CRP ≥1 mg/dl lub poziom OB ≥28 mm/h oraz wystąpił brak wystarczającej | <u>Grupa badana TOC s.c.+csDMARD:</u> N=437 <u>Grupa kontrolna PLC+csDMARD:</u> N=219 <u>Przedłużenie badania (<i>Kivitz 2016</i>):</u> Grupa badana TOC s.c. q2w + csDMARD: N=44 Grupa badana TOC s.c. qw+ csDMARD: N=173 | <u>TOC s.c. w dawce 162 mg co 2 tyg. + DMARD.</u> | <u>PLC s.c. co 2 tyg. + DMARD.</u> |
| | | | | | | <u>Leczenie wspomagające:</u> ≥1 DMARD (stała dawka co najmniej 8 tyg. przed rozpoczęciem badania), a także doustne GKS (dawka równoważna prednizonu ≤10 mg/dzień) oraz NLPZ (do maksymalnej zalecanej dawki) (stała dawka co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem badania). <u>Terapia ratunkowa:</u> TOC w dawce 162 mg s.c. podawany co tydzień. Terapię ratunkową oferowano chorym, u których nie stwierdzono co najmniej 20%-owej poprawy w ocenie liczby obrzękniętych i bolesnych stawów w 12. tyg. badania. <u>Przedłużenie (publikacja <i>Kivitz 2016</i>):</u> TOC s.c. w dawce 162 mg co 2 tyg. lub co tydzień przez kolejne 84 tygodni. | |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|--|---|---------------------|--|--|---|--|---|
| | | | roku; całkowity średni czas trwania terapii TOC: 2,6 lat). | odpowiedzi na ≥ 1 DMARD ²⁴ . | | Dopuszczalna była maksymalnie 3 miesięczna przerwa w stosowaniu TOC po zakończeniu badań <i>BREVECTA</i> lub <i>SUMMACTA</i> . Dozwolone było stosowanie skojarzonego leczenia csDMARD, doustnych GKS oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych. <u>Uwagi:</u> Pierwsze 6 iniekcji TOC lub PLC podawane było w ośrodku, następnie dozwolone było samodzielne podawanie leku podskórnym w domu. | |
| CHARISMA (publikacja Maini 2006)** | Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> . | Skala Jadad: 5/5 | <u>Okres obserwacji:</u> do 20 tyg. ⊗ 16 tyg. – ocena skuteczności; ⊗ 20 tyg. – ocena bezpieczeństwa. | Chorzy na RZS rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku i z czasem trwania choroby co najmniej 6 miesięcy, u których występowała aktywna choroba, tj. ≥ 6 obrzękniętych i ≥ 6 bolesnych stawów (na 28 ocenianych) oraz | <u>Grupa badana</u> TOC 8 mg/kg+MTX: N=50 <u>Grupa kontrolna</u> PLC+MTX: N=49 Dodatkowe grupy badane (nieuwzględnione w niniejszym raporcie ze względu na kryterium interwencji): TOC 2 mg/kg | TOC 2 mg/kg, 4 mg/kg lub 8 mg/kg podawany co 4 tyg. TOC rozpuszczano w 0,9%-owym roztworze soli fizjologicznej i podawano w formie ponad 60 minutowej infuzji i.v. | PLC (wodny roztwór sacharozy i polisorbatu 80, przypominający wyglądem interwencję badaną) rozpuszczone w 0,9%-owym roztworze soli fizjologicznej podawane co 4 tyg. w formie ponad 60 minutowej infuzji i.v. |

²⁴ ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – leki modyfikujące przebieg choroby

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|--|---|---|--|---|--|--|---|
| | | | | którzy doświadczyli niepowodzenia terapii MTX lub zaostrzenia choroby w trakcie przyjmowania MTX przez co najmniej 6 miesięcy. | <u>+MTX:</u> N=52 <u>TOC 4 mg/kg</u> <u>+MTX:</u> N=49 <u>TOC 2 mg/kg:</u> N=53 <u>TOC 4 mg/kg:</u> N=54 <u>TOC 8 mg/kg:</u> N=52 | <u>Leczenie wspomagające:</u> * grupy TOC 2 mg/kg+MTX, TOC 4 mg/kg+MTX, TOC 8 mg/kg+MTX, PLC+MTX: MTX w stałej dawce 10-25 mg/tydzień; * grupy TOC 2 mg/kg, TOC 4 mg/kg, TOC 8 mg/kg: PLC MTX. Dawka MTX pozostawała stała \geq 4 tyg. przed rozpoczęciem i w całym okresie trwania badania. Wszyscy chorzy w okresie trwania badania przyjmowali stałe dawki kwasu foliowego (5 mg/tydzień). Dozwolone było stosowanie doustnych GKS (dawka równoważna prednizolonu \leq 10 mg/dobę) oraz NLPZ u chorych wymagających ich podawania, jeśli dawki były stałe przez co najmniej 4 tyg. przed włączeniem i w całym okresie trwania badania. <u>Uwagi:</u> Wszyscy chorzy otrzymali cztery infuzje TOC lub PLC. | |
| LITHE (publikacja Kremer 2011, Fleischmann 2013, Kremer 2016)*** | Randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wielośrodkowe, międzynarodowe I etap – podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo; II etap – otwarty; III etap – otwarte przedłużenie. Klasyfikacja AOTMiT: IIA | Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody randomizacji) | <u>Okres obserwacji:</u> 260 tyg. (5 lat) * 52 tyg. (1 rok) – etap z grupą kontrolną placebo, podwójnie zaślepienie; * 52 tygodnie (1 rok) – etap otwarty (Fleischmann 2013); | Chorzy na RZS rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku, z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby oraz czasem trwania choroby \geq 6 miesięcy, u których wystąpiło | <u>Grupa badana TOC 8 mg/kg+MTX:</u> N=398 <u>Grupa badana TOC 4 mg/kg+MTX:</u> N=399 (grupa nieuwzględniona w niniejszym raporcie ze względu na kryterium interwencji) | TOC 8 mg/kg lub 4 mg/kg podawany co 4 tyg. w postaci infuzji i.v. <u>Leczenie wspomagające:</u> MTX w stałej dawce 10-25 mg/tydzień. Średnia (SD) dawka MTX wynosiła 15,0 (4,3) mg/tydzień w grupie TOC 4 mg/kg+MTX, 15,4 (10,6) mg/tydzień w grupie TOC 8 mg/kg+MTX oraz 15,0 (4,2) mg/tydzień w grupie PLC+MTX. Dozwolone było stosowanie doustnych GKS (dawka równoważna prednizonu | PLC podawane co 4 tyg. w postaci infuzji i.v. |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|---------|--|---------------------|--|---|---|---|------------|
| | Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> . | | ⊗ 156 tygodni (3 lata) – otwarte przedłużenie badania (Kremer 2016). | niepowodzenie terapii MTX (tj. ≥ 6 obrzękniętych i ≥ 8 bolesnych stawów oraz stężenie CRP ≥ 1 mg/dl lub poziom OB ≥ 28 mm/h) oraz z ≥ 1 potwierdzoną radiograficznie erozją stawu pomimo leczenia MTX przez ≥ 12 tyg. przed rozpoczęciem badania. | <u>Grupa kontrolna PLC+MTX:</u> N=393 <u>Przedłużenie (Kremer 2016):</u> N=1 149 | ≤ 10 mg/dobę) oraz NLPZ, jeśli dawki były stałe ≥ 6 tyg. przed włączeniem do badania. Wszyscy chorzy przyjmowali stałe dawki kwasu foliowego (≥ 5 mg/tydzień). <u>Terapia ratunkowa:</u> TOC 4 mg/kg (chorzy w grupie kontrolnej), TOC 8 mg/kg (chorzy w grupach badanych) oraz steroidy (jeśli występowała taka konieczność). Terapię ratunkową oferowano chorym, którzy w 16. tyg. nie uzyskali $\geq 20\%$ -owej poprawy w SJC i TJC. Jeśli poprawa w SJC i TJC w stosunku do wartości początkowej utrzymywała się poniżej 20% po podaniu 3 dawek zaślepionej terapii ratunkowej przy pierwszym podaniu leków, chorzy w drugiej kolejności przyjmowali TOC 8 mg/kg aż do 52 tygodnia. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na 3 dawki terapii ratunkowej stosowanej w drugiej kolejności przerywali leczenie. <u>II etap badania (Fleischmann 2013):</u> Chorzy z $\geq 70\%$ -ową poprawą w SJC i TJC mogli kontynuować pierwotnie przypisaną terapię. Pozostali chorzy w 52. tyg. zmienili terapię na TOC 8 mg/kg+MTX podawaną co 4 tyg. w sposób otwarty (od około 62 do około 68% chorych we wszystkich grupach). <u>Przedłużenie (Kremer 2016):</u> TOC 8 mg/kg+MTX podawany co 4 tyg. w sposób otwarty. Średni czas trwania ekspozycji na TOC wyniósł 3,81 roku, przy czym połowa | |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|---|--|---------------------|--|---|---|---|---|
| | | | | | | chorych otrzymywała TOC przez co najmniej 4,69 roku. | |
| MEASURE (publikacja <i>McInnes 2015</i>) | Randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe I etap – podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo; II etap – otwarty, jednoramienny TOC. Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> . | Skala Jadad: 5/5 | <u>Okres obserwacji:</u> 104 tyg. ⊗ 24 tyg. – etap z grupą kontrolną placebo, podwójnie zaślepienie; ⊗ 80 tygodni – etap otwarty. | Dorośli chorzy na RZS rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR, z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby oraz czasem trwania choroby ≥6 miesięcy, u których wystąpiło niepowodzenie terapii MTX (tj. ≥6 obrzękniętych i ≥6 bolesnych stawów oraz stężenie CRP ≥1 mg/dl lub poziom OB ≥28 mm/h). | <u>Grupa badana TOC+MTX:</u> N=69 <u>Grupa kontrolna PLC+MTX:</u> N=63 | TOC 8 mg/kg podawany co 4 tyg. w formie infuzji i.v. <u>Leczenie wspomagające:</u> Chorzy stosowali TOC i PLC w skojarzeniu z doustnym MTX. Dozwolone było stosowanie: leków obniżających poziom lipidów, doustnych leków przeciwcukrzycowych i leków na nadciśnienie (stała dawka przez co najmniej 12 tyg. przed rozpoczęciem badania) oraz GKS w stałej dawce (≤10 mg). <u>Terapia ratunkowa:</u> TOC 8 mg/kg co 4 tyg. podawany w sposób otwarty. Terapię ratunkową oferowano chorym, u których w 16. tyg. (pomimo infuzji badanego leku w 8. i 12. tyg.) nie odnotowano co najmniej 20%-owej poprawy w liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów. <u>Etap otwarty:</u> Po zakończeniu I etapu badania wszyscy chorzy mogli rozpocząć terapię TOC 8mg/kg w skojarzeniu z MTX w ramach etapu otwartego. | PLC podawane co 4 tyg. w formie infuzji i.v. |
| OPTION (publikacja <i>Smolen 2008</i>)^ | Randomizowane, podwójnie zaślepienie, trójramienne, III fazy, międzynarodowe, | Skala Jadad: 5/5 | <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg. | Dorośli chorzy na aktywną postać RZS, rozpoznanego | <u>Grupa badana TOC 8 mg/kg+MTX:</u> N=205 | TOC 8 mg/kg lub 4 mg/kg podawany co 4 tyg. w postaci infuzji i.v. | PLC podawane co 4 tyg. w postaci infuzji i.v. |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|-------------------------------|---|-------------------------------|----------------------------------|--|--|--|-----------------------------|
| | wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority.</i> | | | zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku, z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby oraz czasem trwania choroby ≥ 6 miesięcy, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na MTX. Aktywną chorobę definiowano jako ≥ 6 obrzękniętych i ≥ 8 bolesnych stawów oraz stężenie CRP ≥ 1 mg/dl lub poziom OB ≥ 28 mm/h. | <u>Grupa badana</u> TOC 4 mg/kg+MTX: N=213 (grupa nieuwzględniona w niniejszym raporcie ze względu na kryterium interwencji) <u>Grupa kontrolna</u> PLC+MTX: N=204 | <u>Leczenie wspomagające:</u> MTX w stałej dawce 10-25 mg/tydzień. Dozwolone było stosowanie doustnych GKS (dawka równoważna prednizonu ≤ 10 mg/dobę) oraz NLPZ (stałe dawki co najmniej 6 tyg. przed włączeniem do badania). Wszyscy chorzy otrzymywali kwas foliowy w stałej dawce ≥ 5 mg/tydzień. <u>Terapia ratunkowa:</u> TOC 8 mg/kg, w razie konieczności także dostawowe podanie steroidów lub zwiększenie dawki doustnych GKS (≤ 10 mg/dzień). Terapię ratunkową oferowano chorym, którzy w 16. tyg. nie osiągnęli co najmniej 20%-owej poprawy w liczbie opuchniętych i bolesnych stawów. <u>Uwagi:</u> Doboru grup badanych i kontrolnej dokonano na podstawie badania CHARISMA. | |
| ROSE (publikacja Yazici 2012) | Randomizowane, podwójnie zaślepienie, trójramienne, fazy IIIb | Skala Jadad: 4/5 (brak opisu) | <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg. | Dorośli chorzy na RZS o aktywności | <u>Grupa badana</u> TOC 8 | TOC 8 mg/kg i.v. podawany co 4 tyg. | PLC i.v. podawane co 4 tyg. |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|---|---|---|-------------------------------------|--|---|---|--|
| | <p>z grupami równoległymi, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> | metody zaślepienia) | | umiarkowanej do ciężkiej, rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku, z czasem trwania choroby ≥ 6 miesięcy, ≥ 6 obrzękniętymi i ≥ 8 bolesnymi stawami oraz stężeniem CRP $\geq 94,25$ nmol/l lub poziomem OB ≥ 28 mm/h, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na MTX. | <p><u>mg/kg+csDMARD:</u> N=409</p> <p><u>Grupa kontrolna PLC+csDMARD:</u> N=205</p> | <p><u>Leczenie wspomagające:</u> standardowa terapia przeciwreumatyczna obejmująca stosowanie stałych dawek (ustalonych ≥ 7 tyg. przed rozpoczęciem badania) następujących leków: MTX, chlorochina, hydroksychlorochina, preparaty złota podawane dojelitowo, sulfasalazyna, azatiopryna i leflunomid. Leki te stosowano w skojarzeniu z GKS i NLPZ. Dozwolone były redukcje dawki ze względu na klinicznie znaczące powody związane z bezpieczeństwem terapii. Chorzy przed rozpoczęciem badania musieli przerwać uprzednią terapię biologiczną (np. ADA, ETA, INF, RTX, anakinra) przed randomizacją.</p> <p>W chwili rozpoczęcia badania MTX stosowało 353 (86,3%) chorych w grupie badanej i 178 (86,8%) chorych w grupie PLC.</p> <p><u>Terapia ratunkowa:</u> 2 x TOC 8 mg/kg i.v. podawany co 4 tyg. zamiast przydzielonego leczenia. Terapia ratunkowa była dozwolona od 16. tyg. u chorych, u których nie uzyskano poprawy o $\geq 20\%$ względem wartości początkowych w odniesieniu do liczby obrzękniętych i bolesnych stawów.</p> | |
| TOWARD (publikacja <i>Genovese 2008</i> , poster konferencyjny) | Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, fazy III, wielośrodkowe, | Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody randomizacji) | <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg. | Dorośli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, | <u>Grupa badana TOC+csDMARD:</u> N=803 | TOC 8 mg/kg i.v. podawany co 4 tyg. w formie 60 minutowej infuzji. Dawka dobrana została na podstawie | PLC i.v. podawane co 4 tyg. w formie 60 minutowej infuzji. |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|---------------------------|---|---------------------|------------------|---|---|---|------------|
| Nadziej-Kozioł 2019^^) | międzynarodowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> . | | | rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku, z czasem trwania choroby ≥6 miesiący, ≥6 obrzękniętymi i ≥8 bolesnymi stawami oraz stężeniem CRP ≥1 mg/dl lub poziomem OB ≥28 mm/h. | <u>Grupa kontrolna PLC+csDMARD:</u> N=413 Chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby: <u>Grupa badana TOC+csDMARD:</u> N=84 <u>Grupa kontrolna PLC+csDMARD:</u> N=58 | wyników badania II fazy CHARISMA. <u>Leczenie wspomagające:</u> standardowa terapia przeciwreumatyczna, która mogła zawierać csDMARD (chlorochina, hydroksychlorochina, leflunomid, MTX, preparaty złota podawane pozajelitowo, sulfasalazyna, azatiopryna), doustne GKS w niskiej dawce (dawka równoważna prednizonu ≤10 mg/dobę), NLPZ i/lub inhibitory cyklooksygenazy 2. Dawki csDMARD musiały być stałe przez ≥8 tyg. przed badaniem kwalifikującym, a dawki doustnych GKS oraz NLPZ i/lub inhibitorów cyklooksygenazy 2 przez ≥6 tyg. przed badaniem kwalifikującym. Najczęściej stosowanym lekiem wspomagającym był MTX (średnia dawka około 15 mg/tydzień). Wszyscy chorzy w okresie trwania badania przyjmowali stałe dawki kwasu foliowego (≥5 mg/tydzień). <u>Terapia ratunkowa:</u> dopasowanie dawki otrzymywanego csDMARD i/lub leczenie innym csDMARD i/lub podawanie dożylnego lub doustnego GKS. Terapia ratunkowa była oferowana chorym, którzy w 16. tyg. nie uzyskali poprawy o ≥20% w liczbie obrzękniętych i bolesnych stawów. <u>Przedłużenie:</u> Chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie oraz chorzy, którzy ukończyli badanie, przyjmując | |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|--|---|--|---|---|---|--|---|
| | | | | | | pierwotnie przypisaną terapię, mogli zostać włączeni do długoterminowego przedłużenia badania, w którym przyjmowali TOC w dawce 8 mg/kg co 4 tyg. przez 5 lat. | |
| ADACTA (publikacja Gabay 2013, NCT01119859) ^{^^^} | Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, IV fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> . | Skala Jadad: 4/5 (brak szczegółowego opisu metody zaślepienia) | <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg. (+ 8 tyg. oceny bezpieczeństwa) | Dorośli chorzy na RZS trwające ≥6 miesięcy, z wskaźnikiem DAS28 >5,1, ≥6 obrzękniętymi i ≥8 bolesnymi stawami oraz stężeniem CRP ≥1 mg/dl lub poziomem OB ≥28 mm/h oraz nietolerancją MTX lub brakiem możliwości kontynuacji terapii MTX. | <u>Grupa badana TOC+PLC:</u> N=163 <u>Grupa kontrolna ADA+PLC:</u> N=162 | TOC i.v. w dawce 8 mg/kg co 4 tyg. + PLC s.c. co 2 tyg. | ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg. + PLC i.v. co 4 tyg. |
| | | | | | | <u>Leczenie wspomagające:</u> dozwolone było kontynuowanie terapii doustnymi GKS (dawka równoważna prednizonu ≤10 mg/dzień) i NLPZ, jeśli przyjmowane były w stałej dawce przez ≥4 tyg. przed rozpoczęciem badania. | |

*z uwagi na niewłaściwą interwencję (TOC podawano w odstępach co 2 tygodnie, natomiast zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL TOC należy podawać co tydzień), wyniki badania *BREVACTA* posłużyły wyłącznie dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa

**z uwagi na kryteria interwencji, w niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie wyniki dla podgrupy chorych stosujących TOC 8 mg/kg+MTX oraz grupy PLC+MTX

***z uwagi na kryterium populacji i interwencji w niniejszej analizie przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla 52 tygodni pierwszego etapu badania na podstawie publikacji *Kremer 2011*. Wyniki dotyczące skuteczności zostały uzupełnione o dodatkowe dane z publikacji *Fleischmann 2013* dla okresu obserwacji 52 tygodnie. Ponadto w analizie przedstawiono wyniki oceny profilu bezpieczeństwa dla grupy chorych leczonych TOC z etapów przedłużenia badania na podstawie publikacji *Fleischmann 2013* i *Kremer 2016*; przedstawiono wyłącznie wyniki dla TOC podawanego w dawce 8 mg/kg

^z uwagi na kryterium interwencji w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie grupy chorych TOC 8mg/kg +MTX oraz PLC+MTX

^^wyniki pochodzące z posteru konferencyjnego odnosiły się do grupy chorych na RZS o umiarkowanej aktywności, ściśle odpowiadające populacji docelowej: TOC+csDMARD N=84; grupa PLC+csDMARD N=58; [REDACTED]

^^do opisu metodyki badania wykorzystano publikację główną *Gabay 2013*, natomiast wyniki uzupełniono o dane z bazy clinicaltrials.gov (*NCT01119859*). Dane z bazy NCT wykorzystywano wyłącznie w sytuacji, kiedy w publikacji do badania wskazano wyniki niewystarczające do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń. W przypadku publikacji *Gabay 2013* dla DAS28 (zmiany względem wartości początkowych) nie wskazano miar rozrzutu dla średnich

Tabela 7.

Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – badania jednoramienne dla TOC

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja |
|--------------------------|--|--|-------------------------------------|---|--|---|
| <i>Ruiz-Limon 2017</i> | Eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowania hipotezy: n/d. | Skala NICE: 4/8 (badanie przeprowadzone w jednym ośrodku, brak sprecyzowanych kryteriów wykluczenia, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy) | <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg. | Dorośli chorzy na RZS rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r., (spełnianie przynajmniej 4 kryteriów oraz uzyskanie przynajmniej 6 punktów). | <u>Grupa badana TOC+csDMARD:</u> N=20 | TOC s.c w dawce 162 mg raz w tygodniu przez 6 miesięcy <u>Leczenie wspomagające:</u> csDMARD, w tym: NLPZ (około 75% chorych), MTX (około 65% chorych), GKS (około 65% chorych), leflunomid (około 30% chorych), witamina D (około 20% chorych), hydroksychlorochina (około 13% chorych). Dawki terapii wspomagających były stałe co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem leczenia TOC i w czasie jego trwania. |
| <i>Wakabayashi 2011*</i> | Obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe, | Skala NOS (wersja dla badań | <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg. | Dorośli chorzy na RZS rozpoznane zgodnie z | <u>Grupa TOC (anty-TNF naive):</u> N=46 | TOC w dawce 8mg/kg podawany co 4 tyg. w postaci infuzji |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja |
|---------|--|--|------------------|---|---|---|
| | kohortowe z grupą kontrolną Klasyfikacja AOTMiT: IIID Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> . | kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: *; Punkt końcowy: ***; | | kryteriami ACR z 1987 r. po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym DMARD lub lekiem z grupy anty-TNF. | <u>Grupa TOC (anty-TNF switched):</u> N=61 (grupa nieuwzględniona w niniejszym raporcie ze względu na kryterium populacji) | <u>Leczenie wspomagające:</u> dozwolone było stosowanie GKS, NLPZ i csDMARD przed oraz w trakcie trwania badania. W badaniu nie narzucono reguł dotyczących zmian dawki podawanych terapii wspomagających. Dla większości chorych dawki pozostawały stałe w całym okresie trwania badania. |

*z uwagi na kryterium populacji w niniejszym raporcie przedstawiono jedynie grupę chorych wcześniej nieleczonych lekami z grupy anty-TNF (grupa *naive*)

Tabela 8.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – badania RCT dla ADA

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|---|---|--|-------------------------------------|--|--|---|------------|
| ARMADA (publikacja Weinblatt 2003)* | Randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> . | Skala Jadad: 3/5 (brak szczegółowego opisu metody zaślepienia oraz opisu randomizacji) | <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg. | Dorośli chorzy na aktywną postać RZS, rozpoznaną zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r., leczeni MTX od co najmniej 6 miesięcy i po niepowodzeniu terapii przynajmniej jednym DMARD (poza MTX), ale nie więcej niż 4 DMARD. Aktywną chorobę definiowało: ≥6 obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych) i ≥9 | <u>Grupa badana ADA 40 mg+MTX:</u> N=67 <u>Grupa kontrolna PLC+MTX:</u> N=62 Dodatkowe grupy badane (nieuwzględnione w niniejszym raporcie ze względu na kryterium interwencji): <u>ADA 20 mg+MTX:</u> N=69 <u>ADA 80 mg+MTX:</u> N=73 | ADA w dawce 20 mg, 40 mg, lub 80 mg podawany co 2 tyg., w dwóch iniekcjach s.c. po 1,6ml + MTX. <u>Leczenie wspomagające:</u> Dozwolone było przyjmowanie salicylanów, NLPZ i GKS (10 mg/dzień prednizonu lub jego równoważnika), a także kwasu foliowego i leukoworyny. Dozwolone było stosowanie analgetyków innych niż analgetyki opiatów wysokiej mocy (metadon, hydromorfina, morfina), jednakże nie w czasie 12 godzin poprzedzających wizytę. W przypadku braku skuteczności leczenia po 16 tyg. terapii (brak poprawy wg ACR) chorzy mogli pozostać w przydzielonej | PLC+MTX |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|---|---|--|-------------------------------------|--|--|--|--------------------------------------|
| | | | | bolesnych stawów (na 68 ocenianych). | | grupie lub rozpocząć niezaślepioną terapię ADA. Uwagi: W czasie trwania badania niedozwolone było wprowadzanie zmian w dawkowaniu stosowanych leków. | |
| <i>Chen 2009</i> | Randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, jednośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> . | Skala Jadad: 2/5 (brak opisu metody zaślepienia, randomizacji oraz utraty chorych z badania) | <u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg. | Chorzy na aktywne, trwające co najmniej 1 rok RZS, rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r., leczeni MTX. Aktywną chorobę definiowało ≥ 6 obrzękniętych i ≥ 9 bolesnych stawów przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania. | <u>Grupa badana ADA+MTX:</u> N=35 <u>Grupa kontrolna PLC+MTX:</u> N=12 | ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie + metotreksat <u>Leczenie wspomagające:</u> doustne GKS, NLPZ, aspiryna lub MTX (kontynuacja wcześniejszej terapii w ustalonej dawce). Leki niedozwolone: hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklofosfamid, minocyklina, mykofenolan mofetylu oraz inne csDMARD lub inne leki aktywne. <u>Uwagi</u> Przed rozpoczęciem badania, u wszystkich chorych zastosowano 4-tygodniowy okres wymycia leków. | PLC s.c. co 2 tygodnie + metotreksat |
| <i>DE019 (publikacja Keystone 2004)**</i> | Randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> . | Skala Jadad: 4/5 (brak szczegółowego opisu metody randomizacji) | <u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg. | Dorośli chorzy na aktywną postać, RZS, rozpoznaną zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r., leczeni MTX przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania. Aktywną chorobę definiowało ≥ 6 obrzękniętych (na 66 ocenianych) i | <u>Grupa badana ADA 40 mg+MTX:</u> N=207 <u>Grupa badana ADA 20 mg+MTX:</u> N=212 (grupa nieuwzględniona w niniejszym raporcie ze względu na kryterium interwencji) <u>Grupa kontrolna PLC+MTX:</u> N=200 | ADA s.c. w dawce 40 mg w objętości 1,6 ml co 2 tyg. (na przemian z PLC co 2 tyg.) + MTX lub ADA s.c. w dawce 20 mg w objętości 1,6 ml co tydzień + MTX. <u>Leczenie wspomagające:</u> 28 dni przed rozpoczęciem badania przerywane zostało stosowanie csDMARD (innych niż MTX). | PLC s.c. co tydzień + MTX. |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|----------|--|--|----------------------------------|--|--|--|----------------------------------|
| | | | | ≥9 bolesnych (na 68 ocenianych) stawów. | | <p>Dozwolone było kontynuowanie terapii doustnymi GKS (≤10 mg/dzień prednizonu lub równoważnika) i NLPZ, jeśli przyjmowane były w stałej dawce przed rozpoczęciem badania. Dozwolone było zmniejszenie dawki GKS (o 1 mg równoważnika dawki prednizonu co 2 tyg.) lub NLPZ u chorych, u których po 24 tyg. uzyskano odpowiedź ACR20 (potwierdzoną podczas 2 kolejnych wizyt). Dozwolone było 1 dostawowe podanie GKS do 16. tyg. badania oraz 2 dostawowe wstrzyknięcia GKS między 24. i 44. tyg. badania.</p> <p><u>Terapia ratunkowa:</u> Chorzy, u których od 16. tyg. nie stwierdzono odpowiedzi ACR20, mogli otrzymać leczenie ratunkowe csDMARD.</p> | |
| Kim 2007 | <p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, fazy III wieloośrodkowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> | Skala Jadad: 3/5 (brak szczegółowego opisu metody zaślepienia oraz randomizacji) | <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg. | <p>Dorośli chorzy na RZS rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR, z aktywną postacią choroby (≥6 obrzękniętych (na 66 ocenianych) oraz ≥9 bolesnych stawów (na 68 ocenianych) w czasie oceny przesiewowej oraz początkowych pomiarów w badaniu), leczeni MTX przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, po</p> | <p><u>Grupa badana</u> <u>ADA+MTX:</u> N=65</p> <p><u>Grupa kontrolna</u> <u>PLC+MTX:</u> N=63</p> | <p>ADA s.c. 40 mg co 2 tyg. + MTX.</p> | <p>PLC s.c. co 2 tyg. + MTX.</p> |
| | | | | | | <p><u>Terapia ratunkowa:</u> od 18. tyg. badania chorzy u których nie stwierdzono poprawy o ≥20% w ocenie bolesności oraz obrzęknięcia stawów względem wartości początkowych w co najmniej 2 kolejnych pomiarach między 12. a 22. tyg. mogli otrzymać leczenie ratunkowe lub niezaślepienie leczenie ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg.</p> <p><u>Uwagi:</u> Przed rozpoczęciem badania, u wszystkich chorych zastosowano 6-tygodniowy okres wymycia leków (z wyjątkiem MTX).</p> | |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|--|---|--|-------------------------------|--|---|--|--|
| | | | | wcześniejszej terapii ≥ 1 DMARD innym niż MTX. | | | |
| ORAL Standard (publikacja Van Vollenhoven 2012) ^{***} | Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo oraz aktywną kontrolą, wieloośrodkowe, międzynarodowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> . | Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia) | Okres obserwacji: 52 tygodnie | Dorośli chorzy na RZS rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r., z aktywną postacią choroby (≥ 6 obrzękniętych (na 66 ocenianych) i ≥ 8 bolesnych stawów (na 68 ocenianych) oraz poziom OB >28 mm/h lub stężenie CRP >7 mg/l) i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX. | Grupa badana <u>ADA+MTX:</u> N=204 Grupy kontrolne: <u>PLC/TOF 5 mg +MTX:</u> N=56 <u>PLC/TOF 10 mg +MTX:</u> N=52 (grupy kontrolne analizowano łącznie) Dodatkowe grupy badane (nieuwzględnione w niniejszym raporcie ze względu na kryterium interwencji i komparatora): <u>TOF 5 mg +MTX:</u> N=204 <u>TOF 10 mg +MTX:</u> N=201 | <u>ADA</u> s.c. w dawce 40 mg w formie pojedynczej iniekcji, co 2 tyg. + MTX. <u>TOF</u> w dawce 5 mg lub 10 mg w postaci tabletek doustnych 2 razy dziennie + MTX. | PLC przez 3 miesiące, następnie TOF w dawce 10 mg w postaci tabletek doustnych 2 razy dziennie + MTX lub PLC przez 3 miesiące, następnie TOF w dawce 5 mg w postaci tabletek doustnych 2 razy dziennie przez 6 miesięcy + MTX. |
| | | | | | | Po 3 miesiącach chorzy z grup PLC, którzy nie osiągnęli co najmniej 20% poprawy w ocenie obrzękniętych oraz bolesnych stawów (ACR20) względem wartości początkowych, zostali zrandomizowani do leczenia TOF 2 razy dziennie w dawce 5 mg lub 10 mg. Po 6 miesiącach, wszyscy chorzy otrzymujący PLC zostali zrandomizowani do leczenia TOF 2 razy dziennie w dawce 5 mg lub 10 mg. Wszyscy chorzy przyjmowali lek samodzielnie (zarówno s.c. jak i doustnie). | |
| | Randomizowane, podwójnie | Skala Jadad: 4/5 (brak opisu) | | Dorośli chorzy na RZS o wysokiej | | ADA s.c. w dawce 40 mg raz/2 tyg. | <u>BAR</u> p.o. w dawce 4 mg/dobę. |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|--|---|---------------------|---|--|---|--|--|
| RA-BEAM (publikacja Taylor 2017) [^] | <p>zaślepienie, z grupą kontrolną placebo i aktywną kontrolą, fazy III, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Podejście do testowania hipotezy:</p> <p>* <i>non-inferiority</i> (BAR vs ADA: ocena odpowiedzi ACR20 w 12. tyg.);</p> <p>* <i>superiority</i> (BAR vs ADA: ocena odpowiedzi ACR20 w 12. tyg., ocena DAS28-CRP; BAR vs PLC).</p> | metody zaślepienia) | <p>Okres obserwacji: 52 tyg.</p> <p>* 24 tyg. – I etap – ADA+MTX vs BAR+MTX vs PLC+MTX;</p> <p>* 24 tyg. (od 24. do 52. tyg.) – II etap – ADA+MTX vs BAR+MTX.</p> | <p>aktywności (≥6 obrzękniętych (na 66 ocenianych) i ≥6 bolesnych stawów (na 68 ocenianych) oraz stężenie CRP >6 mg/l) i z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX, u których wystąpiły ≥3 nadżerki stawowe lub ≥1 nadżerka stawowa wraz z dodatnim wynikiem na obecność RF (ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatologiczny) lub ACPA²⁵.</p> | <p>Grupa badana ADA+csDMARD: N=330</p> <p>Grupa kontrolna: PLC+csDMARD: N=488</p> <p>Grupa kontrolna: BAR+csDMARD: N=487</p> <p>(nieuwzględniona w niniejszym raporcie ze względu na kryterium interwencji i komparatora)</p> | <p><u>Leczenie wspomagające:</u> wszyscy chorzy w trakcie badania kontynuowali przyjmowanie stosowanych wcześniej terapii. Leki wspomagające obejmowały: MTX (100% chorych), hydroksychlorochinę, SSZ, chlorochinę, bucylaminę, LEF, azatioprynę.</p> <p>Chorzy mogli stosować terapię wspomagającą, o ile dawki przyjmowanych leków były stałe. Dozwołonymi w badaniu lekami były: csDMARD, NLPZ, leki przeciwbólowe, GKS (dawka równoważna prednizonu ≤10mg/dzień).</p> <p><u>Uwagi:</u> chorzy z szacowaną szybkością filtracji kłębuszkowej wynoszącą od 40 do <60 ml/min./1,73m² (około 4%) przydzieleni do terapii BAR otrzymywali 2 mg BAR.</p> | <p>PLC (identycznie jak BAR).</p> <p>W 24. tyg. terapia chorych otrzymujących PLC została zmieniona na BAR p.o. w dawce 4 mg raz/dobę.</p> |

²⁵ ang. *anti-citrullinated protein autoantibodies* – przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|--|---|--|--|---|---|---|---|
| SELECT-COMPARE (publikacja Fleischmann 2019) ^{^^} | Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo i aktywną kontrolą, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: * <i>non-inferiority</i> (UPA vs ADA: wybrane punkty końcowe); * <i>superiority</i> (UPA vs ADA: ocena odpowiedzi; ADA vs PLC). | Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia) | Okres obserwacji: maksymalnie 48 tygodni (w publikacji przedstawiono wyniki dla 12. i 26. tygodnia badania). | Dorośli chorzy na RZS rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR/EULAR z 2010 r., z aktywną postacią choroby (≥6 obrzękniętych i ≥6 bolesnych stawów (na 68 ocenianych) oraz stężenie hsCRP ≥5 mg/l) i stosujących uprzednio przez ≥3 miesiące leczenie MTX. | Grupa badana <u>ADA+MTX:</u> N=327 Grupa kontrolna: <u>PLC+MTX:</u> N=651 Grupa kontrolna: <u>UPA+MTX:</u> N=651 (nieuwzględniona w niniejszym raporcie ze względu na kryterium interwencji i komparatora) | ADA w dawce 40 mg raz/2 tyg. | UPA w dawce 15 mg/dobę. PLC |
| | | | | | | Leczenie wspomagające: chorzy kontynuowali stosowanie MTX doustnie lub pozajelitowo, w stabilnej dawce (15 do 25 mg/tydzień lub ≥10 mg/tydzień w przypadku chorych nietolerujących MTX w dawce ≥12,5 mg/tydzień) przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, przy czym redukcja dawki była dozwolone wyłącznie ze względów bezpieczeństwa. Chorzy kontynuowali także terapię niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, paracetamolem lub sterydami doustnymi (dawki równoważne ≤10 mg prednizonu lub odpowiednika/dzień) w stabilnych dawkach. | |
| STAR (publikacja Furst 2003) | Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA | Skala Jadad: 3/5 (brak opisu metody zaślepienia oraz randomizacji) | Okres obserwacji: 24 tyg. | Dorośli chorzy na aktywne podczas wizyty kwalifikacyjnej i w chwili rozpoczęcia badania RZS, spełniający kryteria ACR z 1987 r. przez ≥3 miesiące. Aktywną chorobę definiowało ≥6 | Grupa badana <u>ADA+csDMARD:</u> N=318 Grupa kontrolna: <u>PLC+csDMARD:</u> N=318 | ADA w dawce 40 mg podawany co 2 tyg. w postaci pojedynczego wstrzyknięcia (1,6ml) s.c. wykonywanego samodzielnie przez chorego. | PLC podawane co 2 tyg. w postaci pojedynczego wstrzyknięcia (1,6ml) s.c. wykonywanego samodzielnie przez chorego. |
| | | | | | | Leczenie wspomagające: standardowa terapia reumatyczna | |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|-------------------------------------|---|---|---|---|--|---|--|
| | <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> | | | <p>obrzękniętych i ≥ 9 bolesnych stawów (z wyłączeniem stawów międzypaliczkowych dalszych).</p> | | <p>obejmująca: tradycyjne csDMARD (chlorochina, hydroksychlorochina, leflunomid, MTX, preparaty złota podawane pozajelitowo, preparaty złota podawane doustnie, sulfasalazyna lub dowolna ich kombinacja), GKS w niskich dawkach (równoważna dawka prednizonu $\leq 10\text{mg/dzień}$), NLPZ i/lub leki przeciwbólowe. Dawki terapii wspomagających pozostawały stałe co najmniej 28 dni przed odsiewem.</p> <p>Dozwolone było zmniejszenie dawki csDMARD, GKS, NLPZ lub leków przeciwbólowych w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wspomagającym oraz pojedyncze zwiększenie dawki stosowanego csDMARD i/lub GKS lub leczenie innym csDMARD u chorych bez co najmniej odpowiedzi ACR20 w tygodniu 12. lub na następującej po nim wizycie oceniającej.</p> <p>W trakcie trzech pierwszych miesięcy badania dozwolone było podanie 3 dostawowych wstrzyknięć GKS (ostrzyknięte stawy nie były poddawane ocenie w ciągu 28 dni od wstrzyknięcia).</p> | |
| <p>Weinblatt 2015^{^^^}</p> | <p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo i aktywną kontrolą, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> | <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia)</p> | <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg.</p> | <p>Dorośli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r. lub EULAR 2010, z chorobą trwającą od</p> | <p><u>Grupa badana ADA+MTX:</u> N=59</p> <p><u>Grupa kontrolna: PLC+MTX:</u> N=61</p> <p>Dodatkowe grupy kontrolne</p> | <p>ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg. + MTX.</p> | <p><u>PLC + MTX.</u></p> <p><u>CLZ</u> s.c. w dawce 25, 100 lub 200 mg co 4 tyg. + MTX.</p> <p><u>CLZ</u> s.c. w dawce 100 lub 200 mg co 4 tyg. + PLC (monoterapia).</p> |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|---------|---|---------------------|------------------|--|---|--|--|
| | <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> | | | <p>co najmniej 16 tyg., u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na MTX.</p> | <p>(nieuwzględnione w niniejszym raporcie ze względu na kryterium interwencji i komparatora): <u>CLZ 25 mg +MTX:</u> N=59 <u>CLZ 100 mg +MTX:</u> N=60 <u>CLZ 200 mg +MTX:</u> N=60 <u>CLZ 100 mg +PLC:</u> N=60 <u>CLZ 200 mg +PLC:</u> N=59</p> | <p><u>Leczenie wspomagające:</u> U wszystkich chorych stosowano jednocześnie terapię kwasem foliowym, aby zminimalizować toksyczność MTX. Dozwolone było stosowanie stałych, niskich dawek kortykosteroidów, przy czym dopuszczalne były zmiany dawki po 12 tygodniu do maksymalnej dopuszczalnej dawki 10mg/dzień odpowiednika prednizonu; <u>Leczenie ratunkowe:</u> Terapie ratunkowe były dozwolone po 12 tygodniu, z wyjątkiem 4 tygodni do oceny w 24. tygodniu. Stosowano pojedyncze podanie domięśniowe lub dostawowe kortykosteroidu lub terapie skojarzeniowe azatiopryny, sulfasalazyny, hydroksychlorochiny lub chlorochiny. Chorych, u których nie stwierdzono poprawy o co najmniej 20% w ocenie liczby obrzękniętych oraz bolesnych stawów (pomimo stosowania terapii ratunkowej), kwalifikowano do leczenia niezaślepionego clazakizumabem s.c. w dawce 200 mg co 4 tygodnie + MTX (13.-24. tydzień). Dozwolone było stosowanie NLPZ w stałej dawce, a dawkę można było zmienić dopiero po 12. tygodniu.</p> | <p><u>Uwagi</u> MTX u wszystkich chorych (z wyjątkiem grup w monoterapii) stosowano w dawkach ustalonych przed rozpoczęciem badania. Dozwolone było zmniejszenie dawki jedynie z uwagi na bezpieczeństwo terapii. U chorych z grup otrzymujących CLZ w</p> |

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja | Komparator |
|---------|-------------|---------------------|------------------|-----------|----------------------|--|------------|
| | | | | | | monoterapii, stosowanie MTX przerywano w 1. dniu rozpoczęcia badania (zamiana na PLC). | |

*z uwagi na kryterium interwencji do analizy włączono wyłącznie grupy chorych otrzymujących ADA 40 mg + MTX oraz PLC+MTX

**z uwagi na kryterium interwencji do analizy włączono wyłącznie grupy chorych otrzymujących ADA w dawce 40 mg + MTX oraz PLC+MTX

*** z uwagi na kryterium interwencji i komparatora do analizy włączono grupy chorych otrzymujących ADA+MTX oraz PLC+MTX; grupy PLC+MTX analizowano łącznie

^z uwagi na kryterium interwencji i komparatora, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych pierwotnie zrandomizowanych do terapii ADA+MTX oraz PLC+MTX – pierwsze 24 tygodnie badania

^^ z uwagi na kryterium interwencji i komparatora, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych pierwotnie zrandomizowanych do terapii ADA+MTX oraz PLC+MTX – pierwsze 12 tygodni badania

^^^z uwagi na kryterium interwencji i komparatora, do analizy włączono wyłącznie grupy chorych otrzymujących ADA+MTX oraz PLC+MTX

3.8.2. Punkty końcowe

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

W ramach niniejszej analizy dla tocilizumabu raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ ocena odpowiedzi na leczenia ACR (ACR20, ACR50²⁶ i ACR70²⁷);
- ⊕ wskaźnik DAS28 (zmiana wyniku względem wartości początkowych, uzyskanie niskiej aktywności choroby, uzyskanie remisji choroby oraz istotna klinicznie zmiana wyniku);
- ⊕ profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych), ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie obniżenia aktywności choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji. Szczegółowe wyjaśnienie wyboru powyższych punktów końcowych zostało przedstawione w APD [8].

Porównanie TOC+csDMARD vs csDMARD

W ramach analizy włączonych badań dla tocilizumabu przedstawiono wyniki oceny skuteczności tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z csDMARD w **porównaniu bezpośrednim** z csDMARD na podstawie 7 badań randomizowanych.

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono dla 12-, 16- i 24-tygodniowego okresu obserwacji, a w przypadku badania *LITHE* – dla 52 tygodni. Wyniki oceny profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla 24-tygodniowego okresu obserwacji oraz dla 20 tygodni (badanie

²⁶ ang. *American College of Rheumatology 50% improvement* – 50-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
²⁷ ang. *American College of Rheumatology 70% improvement* – 70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR

CHARISMA) i 52 tygodni (badanie LITHE). W przypadku zbieżnych okresów obserwacji przeprowadzono metaanalizy wyników.

Analiza bezpieczeństwa dla tocilizumabu została przeprowadzona dla takich kategorii punktów końcowych jak:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane związane z lekiem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Na podstawie wyników pochodzących z opublikowanych danych analiza została przeprowadzona w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby. Dodatkowo przeprowadzono porównanie TOC+csDMARD względem csDMARD na podstawie wyników pochodzących z posteru konferencyjnego [REDACTED] (badanie TOWARD) dla podgrupy chorych na RZS o aktywności umiarkowanej (początkowy wynik wskaźnika DAS28 >3,2 i ≤5,1).

Analiza dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS została przeprowadzona na podstawie danych dotyczących częstości występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 oraz ACR70 (skuteczność) oraz występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (bezpieczeństwo).

Porównanie TOC+csDMARD vs ADA+csDMARD

Porównanie bezpośrednie tocilizumabu względem adalimumabu możliwe było na podstawie badania ADOPTA przeprowadzone wśród chorych z ciężką aktywnością RZS. Oceniano wyniki skuteczności oraz profil bezpieczeństwa dla okresu obserwacji wynoszącego odpowiednio 24 i 32 tygodnie. W porównywanych grupach podawano wyłącznie leki biologiczne bez dodatkowego leczenia skojarzonego csDMARD.

Z uwagi na powyższe ograniczenia przeprowadzono dodatkowo **porównanie pośrednie** tocilizumabu względem adalimumabu. Do porównania pośredniego wykorzystano metaanalizy wyników dla chorych o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby. Wykorzystano wyniki pochodzące z:

- ⊕ 7 badań RCT dla tocilizumabu oraz 9 badań RCT dla adalimumabu – analiza skuteczności;
- ⊕ 5 badań RCT dla tocilizumabu oraz 5 badań RCT dla adalimumabu – profil bezpieczeństwa.

W ramach porównania pośredniego uwzględnione zostały punkty końcowe oceniające skuteczność terapii wymienione powyżej dla okresów obserwacji wynoszących 12, 16 i 24 tygodnie. Natomiast ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono dla 24-tygodniowego okresu obserwacji, na podstawie punktów końcowych dla których możliwe było porównanie o najwyższej istotności klinicznej:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊕ najczęściej występujące kategorie zaburzeń zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL RoActemra®: zakażenia i zarażenia ogółem oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem.

Ocena skuteczności TOC+csDMARD (badania jednoramienne)

Analizę skuteczności TOC+csDMARD uzupełniono o wyniki 2 badań jednoramiennych: eksperymentalnego badania *Ruiz-Limon 2017* oraz obserwacyjnego badania *Wakabayashi 2011*. Badania te stanowią dodatkowe źródło wyników w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby.

W niniejszej analizie zaprezentowano punkty końcowe odnoszące się do oceny wskaźnika DAS28 w czasie 12 i 24 tygodni.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa TOC s.c. + csDMARD

W ramach uzupełnienia danych o wyniki dla tocilizumabu podawanie w formie iniekcji podskórnej przeprowadzono analizę opartą o badanie *BREVACTA*. Badanie to wykorzystano wyłącznie do dodatkowej oceny bezpieczeństwa z uwagi na schemat podawania leku, odmienny od standardowo zalecanego w *ChPL RoActemra®* (TOC podawano co 2 tygodnie).

Dla 24-tygodniowego okresu obserwacji możliwe było porównanie TOC s.c. podawanego w skojarzeniu z csDMARD względem PLC+csDMARD. Natomiast na podstawie danych z przedłużenia tego badania oceniano profil bezpieczeństwa TOC+csDMARD dla okresu obserwacji wynoszącego 96 tygodni, a także dodatkowych 84 tygodni (zbiorcze dane dla chorych, którzy ukończyli badania *BREVACTA* lub *SUMMACTA*).

Oceniano częstość występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych.

Długookresowa ocena bezpieczeństwa TOC+csDMARD

Analizę uzupełniono również o wyniki długookresowej oceny bezpieczeństwa tocilizumabu przedstawione w badaniach *Baek 2018* oraz *LITHE*. Okres obserwacji obejmujący przedłużenie badania wynosił łącznie 72 tygodnie w badaniu *Baek 2018* oraz 2 i 5 lat (104 i 260 tygodni) w badaniu *LITHE*.

Oceniano częstość występowania zgonów, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [18, 19]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych analizowanych w ramach niniejszego raportu (Tabela 9).

Tabela 9.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

| Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|--|--|--|---|
| Ocena skuteczności – wskaźnik DAS28 | | | |
| <i>ADACTA</i> | <p>DAS28 jest to uproszczona wersja indeksu DAS. Wynik oblicza się za pomocą specjalnego kalkulatora, który uwzględnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ liczbę obrzękniętych stawów; ⊕ liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barkowe i kolanowe); ⊕ wskaźnik OB; ⊕ ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego, uzyskaną na podstawie wzrokowej skali analogowej (VAS) [20]. <p>Wskaźnik DAS28 umożliwia znacznie dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż w przypadku pojedynczego pomiaru. Cechuje się on również odpowiednio dużą czułością, która pozwala na ocenę nawet nieznacznych zmian w aktywności choroby. Wyniki wskaźnika DAS28 mieszczą się w przedziale od 0 do 9,4 punktu (pkt) [13].</p> <p>W badaniach <i>ADACTA</i>, <i>Baek 2018</i>, <i>LITHE</i>, <i>MEASURE</i>, <i>ORAL Standard</i>, <i>RA-BEAM</i> i <i>TOWARD</i> oceniano zmianę wartości wskaźnika DAS28-ESR²⁸ względem wartości początkowych.</p> <p>Występowania niskiej aktywności choroby, definiowanej jako uzyskanie wyniku DAS28 poniżej 3,2 punktu oceniano w badaniach <i>ADACTA</i>, <i>LITHE</i>, <i>ROSE</i>, <i>RA-BEAM</i>, <i>SELECT-COMPARE</i> i <i>TOWARD</i>.</p> <p>We wszystkich badaniach dla TOC oprócz <i>MEASURE</i> oceniano częstości występowania remisji choroby, definiowanej jako</p> | <p>Im wyższy wskaźnik DAS28 tym większa aktywność RZS i mniejsza skuteczność leczenia.</p> | <p>Ocena aktywności choroby pozwala określić aktualny stan chorego oraz efektywność zastosowanej przez lekarza farmakoterapii.</p> <p>Wskaźnik DAS28 umożliwia dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż pojedynczy pomiar, cechuje się również odpowiednią czułością, która pozwala na ocenę nawet niewielkich zmian w aktywności choroby.</p> <p>Wyróżnia się następujące kategorie aktywności choroby, wyrażane wskaźnikiem DAS28:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ <2,6 – remisja; ⊕ ≤3,2 – mała aktywność choroby; ⊕ >3,2 i ≤5,1 – umiarkowana aktywność choroby; ⊕ >5,1 pkt. – wysoka aktywność choroby [3]. <p>Za klinicznie istotną uznaje się zmianę DAS28 o 1,2 pkt [13].</p> |
| <i>Baek 2018</i> | | | |
| <i>CHARISMA</i> | | | |
| <i>LITHE</i> | | | |
| <i>MEASURE</i> | | | |
| <i>OPTION</i> | | | |
| <i>ORAL Standard</i> | | | |
| <i>RA-BEAM</i> | | | |
| <i>SELECT-COMPARE</i> | | | |
| <i>ROSE</i> | | | |

²⁸ ang. *Disease Activity Score erythrocyte sedimentation rate* – wskaźnik aktywności choroby obejmujący wskaźnik opadania erytrocytów (doczyn Biernackiego)

| Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|--|--|---|--|
| <i>Ruiz-Limon 2017</i> | <p>redukcja wartości wskaźnika DAS28 poniżej 2,6 pkt. W przypadku badań dla ADA częstość występowania klinicznej remisji oceniano w badaniach <i>RA-BEAM</i>, <i>SELECT-COMPARE</i> oraz <i>Weinblatt 2015</i>.</p> <p>Dodatkowo w badaniu <i>ROSE</i> oceniano częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku DAS28 (zmiana o >1,2 punktu względem wartości początkowej).</p> <p>W obserwacyjnym badaniu <i>Wakabayashi 2011</i> przedstawiono częstość występowania zmiany aktywności choroby według wskaźnika DAS28 w podziale na podgrupy chorych.</p> | | |
| <i>TOWARD</i> | | | |
| <i>Wakabayashi 2011</i> | | | |
| <i>Weinblatt 2015</i> | | | |
| Ocena skuteczności – odpowiedź ACR 20/50/70 | | | |
| <i>ADACTA</i> | <p>W badaniach dla TOC oraz ADA oceniano częstość występowania odpowiedzi ACR 20/50/70 po 12, 16, 24 i 52 tygodniach.</p> <p>Za pomocą kryteriów ACR oceniane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.: ogólna aktywność choroby w ocenie chorego, ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza, natężenie bólu w ocenie chorego, stopień niesprawności, poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB.) [11].</p> <p>Odpowiedź definiowano odpowiednio jako poprawę w kryteriach ACR o 20%, 50% i 70%.</p> | <p>Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie świadczy o większej skuteczności leczenia.</p> | <p>Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym, ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia. Wykazano również korelację względem zwalidowanej, istotnej klinicznie skali DAS28 [7].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p> |
| <i>ARMADA</i> | | | |
| <i>Baek 2018</i> | | | |
| <i>Chen 2009</i> | | | |
| <i>CHARISMA</i> | | | |
| <i>DE019</i> | | | |
| <i>Kim 2007</i> | | | |
| <i>LITHE</i> | | | |
| <i>MEASURE</i> | | | |
| <i>OPTION</i> | | | |
| <i>ORAL Standard</i> | | | |
| <i>RA-BEAM</i> | | | |

| Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|--|---|--|---|
| SELECT-COMPARE | | | |
| ROSE | | | |
| STAR | | | |
| TOWARD | | | |
| Weinblatt 2015 | | | |
| Ocena profilu bezpieczeństwa | | | |
| <p>Według Cochrane Handbook [15] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie, czy działanie niepożądane. Zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Zdarzenia przedstawiono zgodnie z klasyfikacją MedDRA (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)).</p> <p style="text-align: center;">Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <p>1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5 – śmiertelny.</p> <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); umiarkowane; łagodne.</p> | | | |
| ADACTA | Częstość występowania zgonów u chorych leczonych TOC po 24 tygodniach oceniano w badaniach <i>Baek 2018</i> , <i>ROSE</i> i | Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie | Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe) [15]. |

| Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|------------------|--|---|---------------------|
| <i>Baek 2018</i> | <p>TOWARD, natomiast po 52 tygodniach w badaniu LITHE. W badaniu ADACTA zgony raportowano po około 32 tygodniach.</p> <p>W badaniach dla ADA częstość występowania zgonów analizowano po 24 tygodniach leczenia (badania Kim 2007, ORAL Standard, RA-BEAM, STAR, Weinblatt 2015).</p> | <p>proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> | |
| CHARISMA | <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem oceniano w badaniach CHARISMA i OPTION, a zdarzenia niepożądane związane z lekiem dodatkowo jeszcze w badaniach Baek 2018 i TOWARD. W przypadku badań dla ADA zdarzenia niepożądane związane z lekiem oceniano jedynie w badaniu Kim 2007.</p> | | |
| <i>Kim 2007</i> | <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oceniano we wszystkich badaniach dla TOC, natomiast ciężkich zdarzeń niepożądanych we wszystkich badaniach oprócz badania MEASURE. W grupie chorych stosujących ADA ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w badaniach RA-BEAM, STAR i Weinblatt 2015, a zdarzenia niepożądane dodatkowo jeszcze w badaniu Kim 2007.</p> | | |
| LITHE | | | |
| MEASURE | <p>W badaniu CHARISMA oceniano zdarzenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>), które definiowano jako każde zdarzenie, które wystąpiło po rozpoczęciu podawania badanego leku lub które wystąpiło przed rozpoczęciem podawania leku, ale uległo znacznemu pogorszeniu po rozpoczęciu terapii. W badaniu analizowano również zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, czyli zdarzenia niepożądane, których związek z badanym lekiem określono jako możliwy, prawdopodobny lub pewny.</p> | | |
| OPTION | | | |
| ORAL Standard | | | |

| Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|----------------|--|----------------|---------------------|
| RA-BEAM | <p>W badaniu <i>TOWARD</i> raportowano zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ chorych, ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 3 chorych, a ciężkie zakażenia u ≥ 2 chorych.</p> <p>W badaniu <i>OPTION</i> analizowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych, z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych ogółem (chorzy z co najmniej 1 zdarzeniem).</p> | | |
| ROSE | <p>W badaniu <i>ADACTA</i> w odniesieniu do zmiany stężenia aminotransferazy alaninowej (AlAT, ang. <i>alanine aminotransferase</i>) względem wartości początkowych zastosowano następujące grupy >górnej granicy normy (GGN) do 2,5-krotności GGN (stopień 1 wg skali toksyczności (CTC, ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>), od 2,5-krotności GGN do 5-krotności GGN (stopień 2 wg skali CTC), od 5-krotności GGN do 20-krotności GGN (stopień 3 wg skali CTC).</p> | | |
| STAR | <p>Dla porównania pośredniego w przypadku badań dla ADA w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych analizowano wyłącznie najczęściej występujące kategorie zaburzeń zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL RoActemra®: zakażenia i zarażenia ogółem oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem.</p> | | |
| TOWARD | <p>W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dla 24-tygodniowego okresu obserwacji wyniki z badania <i>BREVACTA</i>, w którym oceniano częstość występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych.</p> | | |
| Weinblatt 2015 | <p>W ramach długookresowej oceny bezpieczeństwa analizowano wyniki z badania <i>Baek 2018</i> dla 72 tygodni oraz badania <i>LITHE</i> dla 2 i 5 lat (<i>Fleischmann 2013</i> oraz <i>Kremer 2016</i>). W badaniu <i>Baek 2018</i> analizowano ponadto częstość występowania działań niepożądanych.</p> <p>W publikacji <i>Fleischmann 2013</i> raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane, dla których wystąpiły w którejkolwiek z ocenianych w badaniu grup $\geq 0,4$ zdarzenia na 100 pacjentolat. Wielokrotne wystąpienia tego samego zdarzenia niepożądanego u jednego chorego były traktowane jako jedno zdarzenie.</p> | | |

3.8.3. Ocena w skali GRADE

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

Jakość danych z badań RCT na podstawie których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo TOC względem csDMARD tj.: badania *Baek 2018*, *CHARISMA*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE* i badania *TOWARD* oceniano jako wysoką. Badania były randomizowane, podwójnie zaślepiene.

Jakość danych z badania *ADACTA* porównującego bezpośrednio TOC względem ADA określono jako wysoką z uwagi na metodykę badania – badanie RCT, podwójnie zaślepiene.

Również jakość randomizowanych badań dla ADA vs csDMARD: *ARMADA*, *Chen 2009*, *DE019*, *Kim 2007*, *ORAL Standard*, *RA-BEAM*, *SELECT-COMPARE*, *STAR* oraz *Weinblatt 2015* uznano za wysoką, z uwagi na ich metodykę.

Jakość obniżono do średniej w przypadku stwierdzenia heterogeniczności wyników metaanalizy, w przypadku porównania pośredniego oraz odczytu danych z wykresów.

Jakość [REDACTED] danych z posteru konferencyjnego *Nadzieja-Kozioł 2019* (dodatkowe dane dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS do badania *TOWARD*) określono jako średnią, ponieważ są to dane nieopublikowane w pełnym tekście.

Jakość danych pochodzących z badań jednoramiennych *Ruiz-Limon 2017* i *Wakabayashi 2011* uznano za niską z uwagi na metodykę badań. Niską jakość przyznano również danym dla długookresowej oceny bezpieczeństwa pochodzącym z badań *Baek 2018* oraz *LITHE*.

Badanie *BREVACTA* jako badanie randomizowane, podwójnie zaślepiene oceniono jako badanie o wysokiej jakości. Natomiast jakość danych pochodzących z przedłużenia tego badania obniżono do niskiej (jednoramienne przedłużenie ze zmianą stosowanych terapii).

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one do pomiarów efektywności leczenia chorych na RZS, takich jak remisja kliniczna i niska aktywność choroby, odpowiedź ACR. Także waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako

krytyczna. Oceniane punkty końcowe są kluczowe we wnioskowaniu na temat zasadności stosowania opiniowanej technologii medycznej w rozpatrywanej populacji chorych.

3.8.4. Ocena homogeniczności

Porównanie TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD

Do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa TOC+csDMARD w porównaniu z PLC+csDMARD włączono 7 badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wielośrodkowych: *Baek 2018*, *CHARISMA*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD*. Liczba ośrodków była różnorodna między poszczególnymi badaniami i jedynie część badań była międzynarodowa. Badania różniły się liczebnością grup, która wynosiła od około 50 chorych w grupie (badanie *Baek 2018* i *CHARISMA*) do około 800 chorych w badaniu *TOWARD*. Rozkład chorych do grup przeprowadzono w stosunku 1:1 z wyjątkiem badań *ROSE* i *TOWARD* w którym chorych randomizowano w stosunku 2:1.

We wszystkich badaniach rozpoznanie RZS opierano o kryteria ACR, a aktywność choroby na podstawie analizy początkowej wartości DAS28 należy określić jako umiarkowaną do ciężkiej. Początkowa średnia wartość wskaźnika DAS28 wynosiła od 6,1 do 6,8 punktów. We wszystkich badaniach jako leczenie wspomagające chorzy stosowali csDMARD, w tym MTX podawany w średniej dawce wynoszącej około 15 mg/tydzień (w badaniach *Baek 2018*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *TOWARD*), w badaniu *ROSE* dawka wynosiła 17 mg/tydzień, a w badaniu *CHARISMA* podano przedział 10-25 mg/tydzień. We wszystkich badaniach kryterium włączenia stanowiła nieskuteczność uprzednio stosowanego co najmniej 1 leku csDMARD (w tym MTX).

Definicje głównych punktów końcowych włączonych do analizy (odpowiedź ACR oraz wskaźnik DAS28) były spójne we wszystkich badaniach. Na podstawie powyższego uznano wysoką homogeniczność badań RCT porównujących TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD i zdecydowano o przeprowadzeniu metaanaliz wyników powyższych badań dla zbieżnych punktów końcowych i jednakowych okresów obserwacji.

Należy zwrócić uwagę, iż w ww. badaniach odsetek chorych poddanych uprzednio terapii bDMARD wynosił nie więcej niż 20%. Natomiast w badaniach *MEASURE* i *ROSE* odsetek ten wynosił około 40%. W związku z tym uznano za właściwe przeprowadzenie metaanaliz

wyników dla wszystkich badań łącznie oraz przeprowadzono analizę wrażliwości z wykluczeniem badań *MEASURE* i *ROSE*.

Porównanie ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD

Wszystkie 9 badań dla komparatora było randomizowanych i podwójnie zaślepionych. Liczba ośrodków znacznie różniła się w zależności od badania (badanie *Chen 2009* było jednoośrodkowe, natomiast badanie *SELECT-COMPARE* przeprowadzono w 286 ośrodkach). Podobne różnice zaobserwować można było w liczebności grup: najmniej licznym badaniem było badanie *Chen 2009* (35 chorych w grupie ADA+MTX i 12 w grupie PLC+MTX), a najwyższą liczebność raportowano w badaniu *SELECT-COMPARE* (odpowiednio 327 i 651 chorych). Rozkład chorych do grup przeprowadzono w stosunku 1:1 z wyjątkiem badań *Chen 2009*, *ORAL Standard*, *SELECT-COMPARE* i *RA-BEAM* w których chorych randomizowano do grup ADA i PLC odpowiednio w stosunku 3:1, 4:1, 2:1 oraz 2:3.

We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy na RZS o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby. Wartość wskaźnika DAS28 była zbliżona w grupie badanej i grupie kontrolnej w badaniach *Chen 2009*, *RA-BEAM*, *SELECT-COMPARE*, *ORAL Standard* i *Weinblatt 2015* (około 6,1-6,6 punktów). W pozostałych badaniach nie podano początkowego wskaźnika DAS28 u chorych.

We wszystkich badaniach oprócz badania *STAR* chorzy stosowali leczenie współtowarzyszące csDMARD (w tym MTX). Jedynie w badaniu *STAR* nie wszyscy chorzy otrzymywali MTX w czasie trwania badania (MTX stosowało 56% w grupie badanej oraz około 63% w grupie kontrolnej).

W większości badań chorzy nie stosowali wcześniej leków biologicznych, jedynie w badaniu *Kim 2007* nie było dostępnych danych na ten temat. Do badań *ARMADA*, *Chen 2009* i *DE019* włączano chorych, którzy wcześniej nie stosowali leków z grup inhibitorów CD4 (anty-CD4²⁹) oraz anty-TNF. Chorzy w badaniu *RA-BAEM* i *STAR* nie byli wcześniej leczeni bDMARD (w badaniu *STAR* także lekami z grupy anty-CD4). W badaniu *Weinblatt 2015* wcześniejsze stosowanie leków biologicznych również stanowiło kryterium wykluczenia. W badaniu *ORAL Standard* dopuszczalna była uprzednia terapia bDMARD, za wyjątkiem terapii ADA. Terapię

²⁹ ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4

anty-TNF przed włączeniem do badania stosowało poniżej 10% chorych, a terapię innym bDMARD od 1,5% do 7,1% chorych w badaniu. W badaniu *SELECT-COMPARE* terapię anty-TNF przed włączeniem do badania stosowało około 10% chorych w obu grupach. W badaniu *Kim 2007* nie było dostępnych danych na temat wcześniejszego stosowania przez chorych leków biologicznych.


Definicje głównych punktów końcowych włączonych do analizy (odpowiedź ACR oraz wskaźnik DAS28) były spójne we wszystkich badaniach. Na podstawie powyższego uznano wysoką homogeniczność badań RCT porównujących ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD i zdecydowano o przeprowadzeniu metaanaliz wyników powyższych badań dla zbieżnych punktów końcowych i jednakowych okresów obserwacji.

Porównanie pośrednie: TOC+csDMARD vs ADA+csDMARD

Do oceny skuteczności za pomocą porównania pośredniego wykorzystano wszystkie badania dla TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD oraz ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD.

Na podstawie wszystkich dostępnych danych uznano wysoką homogeniczność badań RCT włączonych do porównania pośredniego. Dlatego też w ramach niniejszej analizy zostanie wykonane porównanie TOC+csDMARD vs ADA+csDMARD poprzez wspólną referencję, dla wszystkich zbieżnych punktów końcowych o spójnych okresach obserwacji.

3.8.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 4 analityków () według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [8] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.8).

Ekstrakcji wyników dokonano również na podstawie danych odczytanych z wykresów. Odstąpiono od wykorzystania danych w przypadku wykresów o bardzo niskiej jakości oraz w

przypadku gdy niemożliwe było na ich podstawie określenie istotności statystycznej różnic między grupami (dane ciągłe). Odstąpiono również od przedstawiania danych w podziale na podgrupy chorych uwzględniające dane demograficzne.

W ocenie profilu bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie dane dychotomiczne oceniające występowanie zaburzeń. Nie ekstrahowano danych ciągłych dla tych parametrów.

Ekstrakcję z 2 badań jednoramiennych: eksperymentalnego badania *Ruiz-Limon 2017* oraz obserwacyjnego badania *Wakabayashi 2011* wykonano wyłącznie dla punktów końcowych, w przypadku których możliwa była ocena chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

W ramach ujednolicenia zapisów wyników leczenia wspomagające w grupach określono zbiorczo jako csDMARD. Szczegółowe informacje na temat rodzaju stosowanych leków przedstawione zostały w rozdziale 3.8.1 i załączniku 7.4.

3.8.6. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.6.3 (Tabela 117).

Oceniano badania dla:

- ⊕ tocilizumabu: *Baek 2018, BREVACTA, CHARISMA, LITHE, MEASURE, OPTION, ROSE, TOWARD* i *ADACTA*;
- ⊕ adalimumabu: *ARMADA, Chen 2009, DE019, Kim 2007, ORAL Standard, RA-BEAM, SELECT-COMPARE, STAR* i *Weinblatt 2015*.

Błąd systematyczny wynikający z selekcji odnoszący się do losowego przydziału do grup był w przypadku badań *ARMADA, Chen 2009, DE019, Kim 2007, RA-BEAM* oraz *STAR* niemożliwy do określenia. Natomiast błąd związany z utajeniem kodu randomizacji określono jako błąd o niskim ryzyku wyłącznie w badaniach *CHARISMA, MEASURE, OPTION, ADACTA* oraz *ORAL Standard* i *SELECT-COMPARE*. Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji oraz z oceną punktów końcowych był w większości badań niemożliwy do

określenia. Powyższe ograniczenia wynikały z niewielkiej ilości informacji podawanych w publikacjach do badań.

Dla większości analizowanych badań ryzyko błędu systematycznego związanego z wykluczeniem oraz raportowaniem określono jako niskie. Jedynie w badaniu *Chen 2009* i *Kim 2007* ryzyko błędu związanego z wykluczeniem uznano za wysokie z uwagi na brak danych na temat utraty chorych.

Nie odnaleziono innych rodzajów błędów systematycznych mogących wpływać na jakość badań randomizowanych ocenianych w niniejszej analizie.

W ramach oceny Cochrane raportowano następujące domeny błędów systematycznych:

- ⊕ błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. *selection bias*):
 - ⊗ losowy przydział do grup (ang. *random sequence generation*);
 - ⊗ utajnienie kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*);
- ⊕ błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. *performance bias*):
 - ⊗ zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych);
- ⊕ błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*):
 - ⊗ zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych);
- ⊕ błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. *attrition bias*):
 - ⊗ niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych);
- ⊕ błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. *reporting bias*):
 - ⊗ wybiórcze raportowanie;
- ⊕ inne rodzaje błędów (ang. *other bias*).

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 10.

Ocena ryzyka błędu systematycznego przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook – badania dla TOC

| Badanie | Błąd systematyczny wynikający z selekcji | | Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (zaślepienie uczestników badania oraz badaczy) | Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (zaślepienie oceny wyników badania) | Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (niepełne dane na temat wyników) | Błąd systematyczny związany z raportowaniem (wybiórcze raportowanie) | Inne rodzaje błędów |
|------------------|---|---|---|--|---|---|---------------------|
| | Losowy przydział do grup | Utajnienie kodu randomizacji | | | | | |
| <i>Baek 2018</i> | W publikacji wskazano jedynie informację, iż chorych zrandomizowano do grup w stosunku 1:1 ze stratyfikacją względem stosowanych csDMARD. | W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji. | Badanie podwójnie zaślepione, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Brak jest szczegółowych informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki badania. | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Niskie ryzyko błędu | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |
| <i>BREVACTA</i> | Randomizację w stosunku 2:1 ze stratyfikacją względem masy ciała (<60 kg, 60 do <100 kg oraz ≥100 kg) i regionu geograficznego | W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji. | Badanie podwójnie zaślepione, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Brak jest szczegółowych informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki badania. | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |

| Badanie | Błąd systematyczny wynikający z selekcji | | Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (zaślepienie uczestników badania oraz badaczy) | Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (zaślepienie oceny wyników badania) | Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (niepełne dane na temat wyników) | Błąd systematyczny związany z raportowaniem (wybiórcze raportowanie) | Inne rodzaje błędów |
|----------|--|---|--|--|---|---|---------------------|
| | Losowy przydział do grup | Utajnienie kodu randomizacji | | | | | |
| | Niskie ryzyko błędu | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |
| CHARISMA | Randomizacja została -na centralnie z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej ze stratyfikacją względem ośrodka i początkowej dawki MTX | Randomizacja została przeprowadzona centralnie z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej | Placebo podawano chorym co 4 tyg. zgodnie ze schematem podawania TOC, w postaci roztworu wyglądem przypominającego interwencję badaną. PLC MTX i MTX podawano chorym we wcześniej przygotowanych, identycznie wyglądających kapsułkach | Wszyscy badacze byli zaślepieni względem podawanego leczenia | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |
| LITHE | Chorzy byli losowo przydzielani do grupy w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją względem ośrodka | W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji. | Placebo podawano chorym co 4 tyg. zgodnie ze schematem podawania TOC. Również leki w ramach terapii ratunkowej podawano w sposób zaślepiony | Zdjęcia rentgenowskie oceniane były przez 2 niezależnych badaczy, którzy nie znali przypisania chorych do grup, chronologicznej kolejności uzyskania obrazów i odpowiedzi klinicznej chorych | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Niskie ryzyko błędu | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |

| Badanie | Błąd systematyczny wynikający z selekcji | | Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (zaślepienie uczestników badania oraz badaczy) | Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (zaślepienie oceny wyników badania) | Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (niepełne dane na temat wyników) | Błąd systematyczny związany z raportowaniem (wybiórcze raportowanie) | Inne rodzaje błędów |
|---------|--|---|---|---|---|---|---------------------|
| | Losowy przydział do grup | Utajnienie kodu randomizacji | | | | | |
| OPTION | Zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem ośrodka | Randomizacja centralna została przeprowadzona z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. | Badanie podwójnie zaślepione, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona z wykorzystaniem dwóch oceniających osób, tak aby nie wystąpiło zagrożenia utraty zaślepienia. Lekarz zaślepiony na leczenie chorego podejmował wszystkie decyzje dotyczące jego terapii na podstawie odpowiedzi klinicznej i danych bezpieczeństwa. | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |
| ROSE | Chorzy byli losowo przydzielani do grupy badanej i kontrolnej w stosunku 2:1 | W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji. | Badanie podwójnie zaślepione, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Zaślepiony pod kątem stosowanego leczenia był zespół badawczy i monitorzy badania klinicznego | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Niskie ryzyko błędu | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |

| Badanie | Błąd systematyczny wynikający z selekcji | | Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (zaślepienie uczestników badania oraz badaczy) | Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (zaślepienie oceny wyników badania) | Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (niepełne dane na temat wyników) | Błąd systematyczny związany z raportowaniem (wybiórcze raportowanie) | Inne rodzaje błędów |
|---------|--|---|---|--|---|---|---------------------|
| | Losowy przydział do grup | Utajnienie kodu randomizacji | | | | | |
| TOWARD | Chorzy byli losowo przydzielani do grupy badanej i kontrolnej w stosunku 2:1 | W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji. | Badanie podwójnie zaślepione, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona została z wykorzystaniem dwóch osób oceniających, tak aby nie wystąpiło zagrożenie utraty zaślepienia | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Niskie ryzyko błędu | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |
| ADACTA | Randomizacja w stosunku 1: 1 (w blokach po 4 chorych) za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej, ze stratyfikacją w zależności od regionu (Ameryka Północna vs inne regiony) i czasu trwania RZS (<2 lata vs ≥2 lata) | Losowa sekwencja alokacji została wygenerowana przez sponsora badania, a personel sponsorujący przypisał chorych do właściwych grup | Badanie podwójnie zaślepione, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Badanie podwójnie zaślepione, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |

| Badanie | Błąd systematyczny wynikający z selekcji | | Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (zaślepienie uczestników badania oraz badaczy) | Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (zaślepienie oceny wyników badania) | Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (niepełne dane na temat wyników) | Błąd systematyczny związany z raportowaniem (wybiórcze raportowanie) | Inne rodzaje błędów |
|---------|--|------------------------------|---|---|---|--|---------------------|
| | Losowy przydział do grup | Utajnienie kodu randomizacji | | | | | |
| | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |

Tabela 11.

Ocena ryzyka błędu systematycznego przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook – badania dla ADA

| Badanie | Błąd systematyczny wynikający z selekcji | | Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (zaślepienie uczestników badania oraz badaczy) | Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (zaślepienie oceny wyników badania) | Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (niepełne dane na temat wyników) | Błąd systematyczny związany z raportowaniem (wybiórcze raportowanie) | Inne rodzaje błędów |
|-----------|--|---|---|--|---|---|---------------------|
| | Losowy przydział do grup | Utajnienie kodu randomizacji | | | | | |
| ARMADA | W publikacji podano jedynie: randomizacja blokowa po 8 chorych w bloku | W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji. | Badanie podwójnie zaślepione, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Brak jest szczegółowych informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki badania. | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |
| Chen 2009 | W publikacji podano jedynie informację: randomizacja do grup w stosunku 3:1. | W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji. | Badanie podwójnie zaślepione, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Zastosowano zaślepienie badaczy oceniających obrzęk, ból oraz poranną sztywność stawów u chorych | Nie przedstawiono utraty chorych z badania. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |

| Badanie | Błąd systematyczny wynikający z selekcji | | Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (zaślepienie uczestników badania oraz badaczy) | Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (zaślepienie oceny wyników badania) | Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (niepełne dane na temat wyników) | Błąd systematyczny związany z raportowaniem (wybiórcze raportowanie) | Inne rodzaje błędów |
|----------|--|---|--|--|---|---|---------------------|
| | Losowy przydział do grup | Utajnienie kodu randomizacji | | | | | |
| | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Wysokie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |
| DE019 | W publikacji wskazano jedynie informację: randomizacja do grup w stosunku 1:1:1. | W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji. | Badanie podwójnie zaślepienie, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Brak jest szczegółowych informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki badania. | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |
| Kim 2007 | Podano jedynie informację: randomizacja do grup w stosunku 1:1 | W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji. | Badanie podwójnie zaślepienie, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Brak jest szczegółowych informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki badania. | Nie przedstawiono utraty chorych z badania. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Wysokie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |

| Badanie | Błąd systematyczny wynikający z selekcji | | Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (zaślepienie uczestników badania oraz badaczy) | Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (zaślepienie oceny wyników badania) | Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (niepełne dane na temat wyników) | Błąd systematyczny związany z raportowaniem (wybiórcze raportowanie) | Inne rodzaje błędów |
|----------------|---|---|--|--|---|---|---------------------|
| | Losowy przydział do grup | Utajnienie kodu randomizacji | | | | | |
| ORAL Standard | Randomizacja za pomocą interaktywnego systemu obsługi osoby dzwoniącej w stosunku 4:4:4:1:1 do grup | Randomizacja za pomocą interaktywnego systemu obsługi osoby dzwoniącej | Badanie podwójnie zaślepienie, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Brak jest szczegółowych informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki badania. | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |
| RA-BEAM | Podano jedynie informację: randomizacja do grup w stosunku 3:3:2 | W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji. | Badanie podwójnie zaślepienie, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Radiogramy zostały ocenione przez dwóch badaczy, którzy nie byli świadomi kolejności chronologicznej, w której uzyskano radiogramy, tożsamości chorego | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |
| SELECT-COMPARE | Randomizacja za pomocą interaktywnego systemu obsługi osoby dzwoniącej w stosunku 2:2:1 | Randomizacja za pomocą interaktywnego systemu obsługi osoby dzwoniącej | Badanie podwójnie zaślepienie, ale w odnalezionych publikacjach nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia | Ocena większości punktów końcowych została wykonana przez zaślepionych badaczy. | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |

| Badanie | Błąd systematyczny wynikający z selekcji | | Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (zaślepienie uczestników badania oraz badaczy) | Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (zaślepienie oceny wyników badania) | Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (niepełne dane na temat wyników) | Błąd systematyczny związany z raportowaniem (wybiórcze raportowanie) | Inne rodzaje błędów |
|-------------|--|---|---|--|---|---|---------------------|
| | Losowy przydział do grup | Utajnienie kodu randomizacji | | | | | |
| | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |
| STAR | W publikacji wskazano jedynie informację, iż chorzy byli losowo przydzielani do grupy badanej i kontrolne. Nie wskazano dokładnych informacji na temat sposobu przydziału chorych do grup. | W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji. | Badanie podwójnie zaślepienie, ale w odnalezionych publikacjach nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Ocena większości punktów końcowych została wykonana przez badaczy. Brak jest szczegółowych informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki badania. | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |

| Badanie | Błąd systematyczny wynikający z selekcji | | Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (zaślepienie uczestników badania oraz badaczy) | Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (zaślepienie oceny wyników badania) | Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (niepełne dane na temat wyników) | Błąd systematyczny związany z raportowaniem (wybiórcze raportowanie) | Inne rodzaje błędów |
|----------------|--|---|---|--|---|---|---------------------|
| | Losowy przydział do grup | Utajnienie kodu randomizacji | | | | | |
| Weinblatt 2015 | Randomizacja po równo do 7 grup w stosunku 3:3:2 ze stratyfikacją od względem pochodzenia etnicznego | W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji. | Badanie podwójnie zaślepienie, ale w odnalezionych publikacjach nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia. | Ocena większości punktów końcowych została wykonana przez badaczy. Brak jest szczegółowych informacji na temat zaślepienia personelu oceniającego wyniki badania. | Utrata chorych z badania została przedstawiona. | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | Brak |
| | Niskie ryzyko błędu | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Ryzyko niemożliwe do określenia | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu | Niskie ryzyko błędu |

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów na podstawie badań włączonych do analizy przedstawiających dane dla chorych na RZS, porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny **OR** (ang. *odds ratio* – iloraz szans) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (**CI**, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*).

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

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

Do porównań parametrów ciągłych (np. średnia wynik DAS28) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

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

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

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

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [38].

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 12.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

Przykładowo dla punktu końcowego częstość występowania odpowiedzi ACR20 w badaniu *LITHE* parametr OR wyniósł 3,06 (95% CI: 2,27; 4,13), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych TOC+csDMARD jest ponad 3-krotnie większa niż w grupie kontrolnej. Z kolei wartość parametru RD dla tego punktu końcowego wynosiła 0,26 (95% CI: 0,19; 0,32), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 26% większe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica między grupami jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 4 (95% CI: 4; 6), co oznacza, że należy poddać 4 chorych leczeniu TOC+csDMARD w porównaniu do PLC+csDMARD, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi ACR20. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ogółem, parametr OR w badaniu *OPTION* wyniósł 5,28 (95% CI: 2,24; 12,45), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest ponad 5-krotnie wyższa tej szansy w grupie kontrolnej. Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,39 (95% CI: 0,21; 0,57), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 39% wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie

przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.10. Ocena skuteczności TOC+csDMARD względem csDMARD – porównanie bezpośrednie

Do oceny skuteczności TOC+csDMARD względem csDMARD włączono wysokiej jakości badania randomizowane (w grupie kontrolnej podawano PLC+csDMARD):

- ⊕ badanie *Baek 2018*;
- ⊕ badanie *CHARISMA*;
- ⊕ badanie *LITHE*;
- ⊕ badanie *MEASURE*;
- ⊕ badanie *OPTION*;
- ⊕ badanie *ROSE*;
- ⊕ badanie *TOWARD*.

W powyższych badaniach uczestniczyli chorych o umiarkowanej do ciężkiej aktywności RZS. W ramach niniejszej analizy oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź ACR – ACR20, ACR50 oraz ACR70;
- ⊕ wskaźnik DAS28 – zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych, niska aktywność choroby (DAS28<2,6 pkt), kliniczna remisja choroby (DAS28≤3,2 pkt), istotna klinicznie zmiana DAS28 (zmiana o >1,2 punktu względem wartości początkowej).

Wyniki przedstawiono dla 12-, 16- i 24-tygodniowego okresu obserwacji, a w przypadku badania *LITHE* – dla 52 tygodni.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych. W przypadku zbieżnych okresów obserwacji przeprowadzono metaanalizy wyników. Wykresy typu *forest-plot* przedstawiające wyniki metaanaliz przedstawiono w Załączniku 7.5.

3.10.1. Odpowiedź ACR

3.10.1.1. Odpowiedź ACR20

Analiza wyników dotyczących odsetka chorych, którzy uzyskali odpowiedź ACR20 wykazała na znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupą chorych poddanych terapii TOC+csDMARD w porównaniu z tymi, którzy stosowali DMARD we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, tj. po 12, 16, 24 i 52 tygodniach.

Metaanalizy wyników przeprowadzono z wykorzystaniem wszystkich badań oraz dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości z wykluczeniem badań *MEASURE* i *ROSE*, w których odsetek chorych poddanych uprzednio terapii bDMARD wynosił około 40%. Wyniki analizy statystycznej są spójne z tymi, które uzyskano w przypadku metaanalizy wszystkich badań łącznie.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Częstość występowania odpowiedzi ACR20

| Badanie (publikacja) | Podgrupa chorych | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS ³⁰ |
|---|------------------|------------------|---------------------|------|-------------|------|--------------------------|--------------------------|-----------------|------------------|
| | | | n ³¹ (%) | N | n (%) | N | | | | |
| LITHE (Kremer 2011)* | Populacja ogółem | 12 tyg. | 206 (51,8) | 398 | 102 (26,0) | 393 | 3,06 (2,27; 4,13) | 0,26 (0,19; 0,32) | 4 (4; 6) | TAK |
| MEASURE* (McInnes 2015) | | | 35 (50,7) | 69 | 16 (25,4) | 63 | 3,02 (1,45; 6,32) | 0,25 (0,09; 0,41) | 4 (3; 12) | TAK |
| OPTION (Smolen 2008) | | | 126 (61,5) | 205 | 60 (29,4) | 204 | 3,83 (2,54; 5,78) | 0,32 (0,23; 0,41) | 4 (3; 5) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012)* | | | 203 (49,6) | 409 | 59 (28,8) | 205 | 2,44 (1,70; 3,49) | 0,21 (0,13; 0,29) | 5 (4; 8) | TAK |
| TOWARD (Genovese 2008)* | | | 435 (54,2) | 803 | 91 (22,0) | 413 | 4,18 (3,19; 5,48) | 0,32 (0,27; 0,37) | 4 (3; 4) | TAK |
| Wynik metaanalizy | | | 1005 (53,3) | 1884 | 328 (25,7) | 1278 | 3,37 (2,88; 3,95) | 0,28 (0,25; 0,31) | 4 (4; 4) | TAK |
| Wynik metaanalizy z wykluczeniem badań MEASURE i ROSE | | | 747 (53,1) | 1406 | 253 (25,0) | 1010 | 3,68 (3,08; 4,41) | 0,30 (0,26; 0,34) | 4 (3; 4) | TAK |
| CHARISMA (Maini 2006)* | Populacja ogółem | 16 tyg. | 37 (74,0) | 50 | 20 (40,8) | 49 | 4,13 (1,76; 9,66) | 0,33 (0,15; 0,52) | 4 (2; 7) | TAK |
| LITHE (Kremer 2011)* | | | 212 (53,3) | 398 | 119 (30,3) | 393 | 2,62 (1,96; 3,51) | 0,23 (0,16; 0,30) | 5 (4; 7) | TAK |
| OPTION (Smolen 2008) | | | 130 (63,4) | 205 | 62 (30,4) | 204 | 3,97 (2,63; 5,99) | 0,33 (0,24; 0,42) | 4 (3; 5) | TAK |

³⁰ Istotność statystyczna

³¹ liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

| Badanie (publikacja) | Podgrupa chorych | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS ³⁰ | | |
|--|------------------|------------------|---------------------|---------|-------------|------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|----------------------|-------------|-----|
| | | | n ³¹ (%) | N | n (%) | N | | | | | | |
| <i>ROSE (Yazici 2012)*</i> | | | 195 (47,7) | 409 | 58 (28,3) | 205 | 2,31 (1,61; 3,31) | 0,19 (0,12; 0,27) | 6 (4; 9) | TAK | | |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)*</i> | | | 498 (62,0) | 803 | 89 (21,5) | 413 | 5,94 (4,52; 7,82) | 0,40 (0,35; 0,46) | 3 (3; 3) | TAK | | |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 1072 (57,5) | 1865 | 348 (27,5) | 1264 | 3,55 (2,35; 5,35) | 0,30 (0,20; 0,39) | 4 (3; 5) | TAK | | |
| <i>Wynik metaanalizy z wykluczeniem badania ROSE</i> | | | 877 (60,2) | 1456 | 290 (27,4) | 1059 | 3,99 (2,54; 6,25) | 0,32 (0,23; 0,42) | 4 (3; 5) | TAK | | |
| <i>Baek 2018</i> | | | 29 (61,7) | 47 | 8 (16,7) | 48 | 8,06 (3,08; 21,04) | 0,45 (0,28; 0,62) | 3 (2; 4) | TAK | | |
| <i>LITHE (Kremer 2011)*</i> | | | 227 (57,0) | 398 | 110 (28,0) | 393 | 3,42 (2,54; 4,59) | 0,29 (0,22; 0,36) | 4 (3; 5) | TAK | | |
| <i>MEASURE (McInnes 2015)*</i> | | | 35 (50,7) | 69 | 14 (22,2) | 63 | 3,60 (1,69; 7,69) | 0,29 (0,13; 0,44) | 4 (3; 8) | TAK | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | | | 120 (58,5) | 205 | 54 (26,5) | 204 | 3,92 (2,58; 5,95) | 0,32 (0,23; 0,41) | 4 (3; 5) | TAK | | |
| <i>ROSE (Yazici 2012)*</i> | Populacja ogółem | 24 tyg. | 183 (44,7) | 409 | 52 (25,4) | 205 | 2,38 (1,65; 3,45) | 0,19 (0,12; 0,27) | 6 (4; 9) | TAK | | |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)*</i> | | | 488 (60,8) | 803 | 101 (24,5) | 413 | 4,79 (3,67; 6,24) | 0,36 (0,31; 0,42) | 3 (3; 4) | TAK | | |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 1082 (56,0) | 1931 | 339 (25,6) | 1326 | 3,75 (2,87; 4,89) | 0,31 (0,24; 0,37) | 4 (3; 5) | TAK | | |
| <i>Wynik metaanalizy z wykluczeniem badań MEASURE i ROSE</i> | | | 864 (59,5) | 1453 | 273 (25,8) | 1058 | 4,19 (3,52; 4,99) | 0,34 (0,30; 0,37) | 3 (3; 4) | TAK | | |
| <i>LITHE (Fleischmann 2013)</i> | | | Populacja ogółem** | 52 tyg. | 222 (55,8) | 398 | 97 (24,7) | 393 | 3,85 (2,84; 5,21) | 0,31 (0,25; 0,38) | 4 (3; 4) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Podgrupa chorych | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS ³⁰ |
|--|------------------|------------------|---------------------|---|-------------|---|-------------|-------------|--------------|------------------|
| | | | n ³¹ (%) | N | n (%) | N | | | | |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla danych odczytanych z wykresu oraz MA dla 16 tygodni i 24 tygodni – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

*dane odczytane z wykresu

**chorych, którzy zmienili terapię na ratunkową lub wycofali zgodę na udział w badaniu klasyfikowano jako chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie

3.10.1.2. Odpowiedź ACR50

Wyniki dotyczące odsetka chorych, którzy uzyskali odpowiedź ACR50 wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupą chorych poddanych terapii TOC+csDMARD w porównaniu z tymi, którzy stosowali csDMARD we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, tj. po 12, 16, 24 i 52 tygodniach.

Metaanalizy wyników przeprowadzono z wykorzystaniem wszystkich badań oraz dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości z wykluczeniem badań *MEASURE* i *ROSE*, w których odsetek chorych poddanych uprzednio terapii bDMARDs wynosił około 40%. Wyniki analizy statystycznej są spójne z tymi, które uzyskano w przypadku metaanalizy wszystkich badań łącznie.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Częstość występowania odpowiedzi ACR50

| Badanie (publikacja) | Podgrupa chorych | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|---|------------------|------------------|-------------|------|-------------|------|--------------------|--------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| LITHE (Kremer 2011)* | Populacja ogółem | 12 tyg. | 92 (23,1) | 398 | 28 (7,1) | 393 | 3,92 (2,50; 6,14) | 0,16 (0,11; 0,21) | 7 (5; 10) | TAK |
| MEASURE (McInnes 2015)* | | | 12 (17,4) | 69 | 4 (6,3) | 63 | 3,11 (0,95; 10,19) | 0,11 (0,003; 0,22) | 10 (5; 334) | TAK |
| OPTION (Smolen 2008) | | | 66 (32,2) | 205 | 17 (8,3) | 204 | 5,22 (2,93; 9,30) | 0,24 (0,16; 0,31) | 5 (4; 7) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012)* | | | 103 (25,2) | 409 | 28 (13,7) | 205 | 2,13 (1,35; 3,36) | 0,12 (0,05; 0,18) | 9 (6; 20) | TAK |
| TOWARD (Genovese 2008)* | | | 225 (28,0) | 803 | 25 (6,1) | 413 | 6,04 (3,92; 9,31) | 0,22 (0,18; 0,26) | 5 (4; 6) | TAK |
| Wynik metaanalizy | | | 498 (26,4) | 1884 | 102 (8,0) | 1278 | 3,91 (2,57; 5,96) | 0,17 (0,13; 0,22) | 6 (5; 8) | TAK |
| Wynik metaanalizy z wykluczeniem badań MEASURE i ROSE | | | 383 (27,2) | 1406 | 70 (6,9) | 1010 | 5,07 (3,85; 6,67) | 0,20 (0,16; 0,25) | 5 (4; 7) | TAK |
| CHARISMA (Maini 2006)* | Populacja ogółem | 16 tyg. | 27 (54,0) | 50 | 14 (28,6) | 49 | 2,93 (1,28; 6,75) | 0,25 (0,07; 0,44) | 4 (3; 15) | TAK |
| LITHE (Kremer 2011)* | | | 112 (28,1) | 398 | 37 (9,4) | 393 | 3,77 (2,52; 5,64) | 0,19 (0,13; 0,24) | 6 (5; 8) | TAK |
| OPTION (Smolen 2008) | | | 78 (38,0) | 205 | 13 (6,4) | 204 | 9,02 (4,81; 16,92) | 0,32 (0,24; 0,39) | 4 (3; 5) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012)* | | | 110 (26,9) | 409 | 31 (15,1) | 205 | 2,06 (1,33; 3,21) | 0,12 (0,05; 0,18) | 9 (6; 20) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Podgrupa chorych | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|--|------------------|------------------|--------------------|---------|-------------|------|--------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)*</i> | | | 261 (32,5) | 803 | 31 (7,5) | 413 | 5,93 (4,00; 8,81) | 0,25 (0,21; 0,29) | 4 (4; 5) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 588 (31,5) | 1865 | 126 (10,0) | 1264 | 4,14 (2,52; 6,82) | 0,22 (0,15; 0,29) | 5 (4; 7) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy z wykluczeniem badania ROSE</i> | | | 478 (32,8) | 1456 | 95 (9,0) | 1059 | 5,05 (3,32; 7,69) | 0,25 (0,19; 0,30) | 4 (4; 6) | TAK |
| <i>Baek 2018</i> | Populacja ogółem | 24 tyg. | 14 (29,8) | 47 | 1 (2,1) | 48 | 19,94 (2,50; 159,13) | 0,28 (0,14; 0,41) | 4 (3; 8) | TAK |
| <i>LITHE (Kremer 2011)*</i> | | | 129 (32,4) | 398 | 41 (10,4) | 393 | 4,12 (2,80; 6,05) | 0,22 (0,16; 0,27) | 5 (4; 7) | TAK |
| <i>MEASURE (McInnes 2015)*</i> | | | 22 (31,9) | 69 | 9 (14,3) | 63 | 2,81 (1,18; 6,69) | 0,18 (0,04; 0,32) | 6 (4; 25) | TAK |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | | | 90 (43,9) | 205 | 22 (10,8) | 204 | 6,47 (3,84; 10,90) | 0,33 (0,25; 0,41) | 4 (3; 4) | TAK |
| <i>ROSE (Yazici 2012)*</i> | | | 123 (30,1) | 409 | 22 (10,7) | 205 | 3,58 (2,19; 5,84) | 0,19 (0,13; 0,25) | 6 (4; 8) | TAK |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)*</i> | | | 302 (37,6) | 803 | 37 (9,0) | 413 | 6,13 (4,25; 8,84) | 0,29 (0,24; 0,33) | 4 (4; 5) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 680 (35,2) | 1931 | 132 (10,0) | 1326 | 4,95 (4,03; 6,08) | 0,25 (0,20; 0,30) | 4 (4; 5) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy z wykluczeniem badań MEASURE i ROSE</i> | | | 535 (36,8) | 1453 | 101 (9,5) | 1058 | 5,54 (4,38; 7,00) | 0,27 (0,24; 0,30) | 4 (4; 5) | TAK |
| <i>LITHE (Fleischmann 2013)</i> | | | Populacja ogółem** | 52 tyg. | 145 (36,4) | 398 | 40 (10,2) | 393 | 5,06 (3,44; 7,44) | 0,26 (0,21; 0,32) |

GRADE: jakość danych – wysoka (dla danych odczytanych z wykresu oraz MA dla 12, 16 tygodni i 24 tygodni – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna

*dane odczytane z wykresu

**chorych, którzy zmienili terapię na ratunkową lub wycofali zgodę na udział w badaniu klasyfikowano jako chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie

3.10.1.3. Odpowiedź ACR70

W wyniku przeprowadzonych analiz wykazano, że chorzy poddani terapii TOC+csDMARD istotnie statystycznie częściej uzyskują odpowiedź ACR70 w porównaniu z tymi, którzy byli poddani terapii csDMARD. Przewagę grupy badanej wykazano we wszystkich okresach obserwacji, tj. po 12, 16, 24 i 52 tygodniach.

Metaanalizy wyników przeprowadzono z wykorzystaniem wszystkich badań oraz dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości z wykluczeniem badań *MEASURE* i *ROSE*, w których odsetek chorych poddanych uprzednio terapii bDMARDs wynosił około 40%. Wyniki analizy statystycznej są spójne z tymi, które uzyskano w przypadku metaanalizy wszystkich badań łącznie.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Częstość występowania odpowiedzi ACR70

| Badanie (publikacja) | Podgrupa chorych | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|---|------------------|------------------|-------------|------|-------------|------|---------------------|--------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| LITHE (Kremer 2011)* | Populacja ogółem | 12 tyg. | 35 (8,8) | 398 | 7 (1,8) | 393 | 5,32 (2,33; 12,12) | 0,07 (0,04; 0,10) | 15 (10; 25) | TAK |
| MEASURE (McInnes 2015)* | | | 7 (10,1) | 69 | 2 (3,2) | 63 | 3,44 (0,69; 17,24) | 0,07 (-0,01; 0,15) | n/d | NIE |
| OPTION (Smolen 2008) | | | 26 (12,7) | 205 | 5 (2,5) | 204 | 5,78 (2,17; 15,37) | 0,10 (0,05; 0,15) | 10 (7; 20) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012)* | | | 48 (11,7) | 409 | 11 (5,4) | 205 | 2,35 (1,19; 4,62) | 0,06 (0,02; 0,11) | 17 (10; 50) | TAK |
| TOWARD (Genovese 2008)* | | | 88 (11,0) | 803 | 8 (1,9) | 413 | 6,23 (2,99; 12,98) | 0,09 (0,06; 0,12) | 12 (9; 17) | TAK |
| Wynik metaanalizy | | | 204 (10,8) | 1884 | 33 (2,6) | 1278 | 4,42 (3,03; 6,45) | 0,08 (0,06; 0,10) | 13 (10; 17) | TAK |
| Wynik metaanalizy z wykluczeniem badań MEASURE i ROSE | | | 156 (10,6) | 1475 | 22 (2,1) | 1073 | 5,64 (3,56; 8,93) | 0,08 (0,07; 0,10) | 13 (10; 15) | TAK |
| CHARISMA (Maini 2006)* | Populacja ogółem | 16 tyg. | 19 (38,0) | 50 | 8 (16,3) | 49 | 3,14 (1,22; 8,11) | 0,22 (0,05; 0,39) | 5 (3; 20) | TAK |
| LITHE (Kremer 2011)* | | | 41 (10,3) | 398 | 8 (2,0) | 393 | 5,53 (2,56; 11,95) | 0,08 (0,05; 0,12) | 13 (9; 20) | TAK |
| OPTION (Smolen 2008) | | | 40 (19,5) | 205 | 4 (2,0) | 204 | 12,12 (4,25; 34,58) | 0,18 (0,12; 0,23) | 6 (5; 9) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012)* | | | 53 (13,0) | 409 | 8 (3,9) | 205 | 3,67 (1,71; 7,87) | 0,09 (0,05; 0,13) | 12 (8; 20) | TAK |
| TOWARD (Genovese 2008)* | | | 105 (13,1) | 803 | 12 (2,9) | 413 | 5,03 (2,73; 9,25) | 0,10 (0,07; 0,13) | 10 (8; 15) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Podgrupa chorych | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|--|------------------|------------------|-------------|------|-------------|------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 258 (13,8) | 1865 | 40 (3,2) | 1264 | 5,14 (3,63; 7,29) | 0,11 (0,08; 0,14) | 10 (8; 13) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy z wykluczeniem badania ROSE</i> | | | 205 (14,1) | 1456 | 32 (3,0) | 1059 | 5,61 (3,79; 8,31) | 0,12 (0,08; 0,16) | 9 (7; 13) | TAK |
| <i>Bæk 2018</i> | Populacja ogółem | 24 tyg. | 2 (4,3) | 47 | 1 (2,1) | 48 | 2,09 (0,18; 23,85) | 0,02 (-0,05; 0,09) | n/d | NIE |
| <i>LITHE (Kremer 2011)*</i> | | | 50 (12,6) | 398 | 9 (2,3) | 393 | 6,13 (2,97; 12,65) | 0,10 (0,07; 0,14) | 10 (8; 15) | TAK |
| <i>MEASURE (McInnes 2015)*</i> | | | 8 (11,6) | 69 | 4 (6,3) | 63 | 1,93 (0,55; 6,77) | 0,05 (-0,04; 0,15) | n/d | NIE |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | | | 45 (22,0) | 205 | 4 (2,0) | 204 | 14,06 (4,95; 39,93) | 0,20 (0,14; 0,26) | 5 (4; 8) | TAK |
| <i>ROSE (Yazici 2012)*</i> | | | 64 (15,6) | 409 | 4 (2,0) | 205 | 9,32 (3,34; 25,98) | 0,14 (0,10; 0,18) | 8 (6; 10) | TAK |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)*</i> | | | 165 (20,5) | 803 | 12 (2,9) | 413 | 8,64 (4,75; 15,73) | 0,18 (0,14; 0,21) | 6 (5; 8) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 334 (17,3) | 1931 | 34 (2,6) | 1326 | 7,70 (5,35; 11,08) | 0,12 (0,08; 0,17) | 9 (6; 13) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy z wykluczeniem badań MEASURE i ROSE</i> | | | 262 (18,0) | 1453 | 26 (2,5) | 1058 | 8,27 (5,47; 12,51) | 0,13 (0,06; 0,19) | 8 (6; 17) | TAK |
| <i>LITHE (Fleischmann 2013)</i> | Populacja ogółem | 52 tyg.** | 80 (20,1) | 398 | 15 (3,8) | 393 | 6,34 (3,58; 11,22) | 0,16 (0,12; 0,21) | 7 (5; 9) | TAK |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla danych odczytanych z wykresu oraz MA dla 16 tygodni i 24 tygodni – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

*dane odczytane z wykresu

**chorych, którzy zmienili terapię na ratunkową lub wycofali zgodę na udział w badaniu klasyfikowano jako chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie

3.10.2. Wskaźnik DAS28

3.10.2.1. Zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych

Na podstawie wyników badań włączonych do analizy wykazano, że TOC+csDMARD jest interwencją istotnie statystycznie skuteczniejszą w odniesieniu do redukcji wartości wskaźnika DAS28 we wszystkich okresach obserwacji poddanej analizie, tj. po 12, 16, 24 i 52 tygodniach leczenia w porównaniu do chorych, którzy przyjmowali csDMARD.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | MD (95% CI) | IS |
|--|------------------|----------------|-----|----------------|-----|-----------------------------|------------|
| | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | |
| Zmiana wskaźnika DAS28-ESR względem wartości początkowych | | | | | | | |
| <i>MEASURE (McInnes 2015)*</i> | 12 tyg. | -2,73 (1,66)** | 69 | -0,80 (1,27)** | 63 | -1,93 (-2,43; -1,43) | TAK |
| <i>Baek 2018</i> | 24 tyg. | -3,2 (1,0) | 47 | -1,2 (1,0) | 48 | -2,00 (-2,40; -1,60) | TAK |
| <i>MEASURE (McInnes 2015)*</i> | | -3,28 (0,83) | 69 | -1,83 (0,87) | 63 | -1,45 (-1,74; -1,16) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | n/d | 116 | n/d | 111 | -1,71 (-2,24; -1,17) | TAK |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | 24 tyg. | -3,17 (b/d) | 803 | -1,16 (b/d) | 413 | -2,01 (b/d) | TAK *** |
| <i>LITHE (Kremer 2011)</i> | 52 tyg. | -3,8 (b/d) | b/d | -2,0 (b/d) | b/d | -1,8 (b/d) | TAK *** |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla danych odczytanych z wykresu oraz MA – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | |

*dane odczytane z wykresu

**SD przeliczone na podstawie wartości SE odczytanej z wykresu

*** p<0,0001 – dane przedstawione przez autorów

Ze względu na fakt, iż w części badań nie wskazano danych umożliwiających ocenę zmiany wartości DAS28 względem wartości początkowych zdecydowano, że w celu kompleksowego przeanalizowania tego wskaźnika przedstawione zostaną również dane odnoszące się do średnich wyników uzyskanych w poszczególnych okresach obserwacji.

Autorzy włączonych badań wskazują na znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść grupy badanej we wszystkich analizowanych okresach obserwacji do 24 tygodnia.

Niemożliwe było stwierdzenie istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami dla okresów obserwacji 52 tygodnie, które raportowano w badaniu *LITHE*.

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Różnica średnich wartości wskaźnika DAS28 uzyskanych w poszczególnych okresach obserwacji

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | MD (95% CI) | IS |
|---|------------------|-------------------|-----|-------------------|-----|-----------------------|------|
| | | Średni wynik (SD) | N | Średni wynik (SD) | N | | |
| Średni wynik DAS28-ESR | | | | | | | |
| <i>CHARISM (Maini 2006)</i> | 12 tyg. | 3,47 (b/d)** | 50 | 5,43 (b/d)** | 49 | -1,96 (b/d) | TAK* |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | | 3,91 (b/d)** | 409 | 5,62 (b/d)** | 205 | -1,71 (b/d) | TAK* |
| <i>CHARISM (Maini 2006)</i> | 16 tyg. | 2,95 (b/d)** | 50 | 5,12 (b/d)** | 49 | -2,17 (b/d) | TAK* |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | | 3,91 (b/d)** | 409 | 5,66 (b/d)** | 205 | -1,75 (b/d) | TAK* |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | 24 tyg. | 3,27 (b/d)** | 409 | 5,21 (b/d)** | 205 | -1,94 (-2,25; -1,63)* | TAK |
| <i>LITHE (Fleischmann 2013)</i> | 52 tyg. | 3,0 (b/d)^ | 323 | 4,4 (b/d)^ | 326 | -1,40 (b/d) | b/d |
| GRADE: jakość danych – średnia (dane odczytane z wykresu), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | |

*dane przedstawione przez autorów

^wartości średnie odczytane z wykresu. Ze względu na niską jakość wykresu, odczytanie wartości SE było niemożliwe (co uniemożliwiło przeliczenie wartości SD), a przez to uzyskanie przedziału ufności dla wartości MD i określenie istotności statystycznej różnicy między grupami

3.10.2.2. Niska aktywność choroby wg wskaźnika DAS28

Analiza wyników przeprowadzona dla częstości występowania niskiej aktywności choroby w czasie 12, 16, 24 i 52 tygodni, definiowanej jako uzyskanie wyniku DAS28 poniżej 3,2 punktu wykazała, że chorzy poddani terapii TOC+csDMARD uzyskiwali taki efekt zdrowotny istotnie statystycznie częściej niż chorzy poddani terapii csDMARD.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Częstość występowania niskiej aktywności choroby (DAS28 \leq 3,2)

| Badanie (publikacja) | Podgrupa chorych | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|--|------------------|------------------|-------------|------|-------------|-----|---------------------|-------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| ROSE (Yazici 2012) | Populacja ogółem | 12 tyg. | 135 (33,0)* | 409 | 13 (6,3)* | 205 | 7,28 (4,00; 13,24) | 0,27 (0,21; 0,32) | 4 (4; 5) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | | 16 tyg. | 149 (36,4)* | 409 | 12 (5,9)* | 205 | 9,22 (4,97; 17,08) | 0,31 (0,25; 0,36) | 4 (3; 4) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | | 24 tyg. | 207 (50,6) | 409 | 22 (10,7)* | 205 | 8,52 (5,26; 13,82) | 0,40 (0,33; 0,46) | 3 (3; 4) | TAK |
| TOWARD (Genovese 2008) | | | 361 (45,0) | 803 | 25 (6,1) | 413 | 12,68 (8,27; 19,44) | 0,39 (0,35; 0,43) | 3 (3; 3) | TAK |
| Wynik metaanalizy | | | 568 (46,9) | 1212 | 47 (7,6) | 618 | 10,84 (7,87; 14,91) | 0,39 (0,36; 0,43) | 3 (3; 3) | TAK |
| LITHE (Kremer 2011) | | 52 tyg. | 171 (63,6) | 269 | 28 (18,5) | 151 | 7,67 (4,74; 12,38) | 0,45 (0,37; 0,53) | 3 (2; 3) | TAK |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla danych odczytanych z wykresu – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

*dane odczytane z wykresu

3.10.2.3. Kliniczna remisja choroby wg wskaźnika DAS28

Analiza statystyczna wyników dotyczących częstości występowania remisji choroby, definiowana jako redukcja wartości wskaźnika DAS28 poniżej 2,6 wykazała, iż wynik taki znamienne statystycznie częściej uzyskiwali chorzy poddani terapii TOC+csDMARD w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali csDMARD.

Metaanalizę wyników dla 24 tygodni przeprowadzono z wykorzystaniem wszystkich badań oraz dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości z wykluczeniem badania *ROSE*, w którym odsetek chorych poddanych uprzednio terapii bDMARDs wynosił około 40%. Wyniki analizy statystycznej są spójne z tymi, które uzyskano w przypadku metaanalizy wszystkich badań łącznie.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Częstość występowania klinicznej remisji choroby (wynik w skali DAS28<2,6)

| Badanie (publikacja) | Podgrupa chorych | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS | |
|---|------------------|------------------|-------------|------|-------------|-----|-----------------------------|--------------------------|-----------------|------------|--|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | | |
| ROSE (Yazici 2012)* | Populacja ogółem | 12 tyg. | 82 (20,0) | 409 | 5 (2,4) | 205 | 10,03 (4,00; 25,17) | 0,18 (0,13; 0,22) | 6 (5; 8) | TAK | |
| CHARISMA (Maini 2006) | | 16 tyg. | 17 (34,0) | 50 | 4 (8,2) | 49 | 5,80 (1,78; 18,83) | 0,26 (0,11; 0,41) | 4 (3; 10) | TAK | |
| ROSE (Yazici 2012)* | | | 97 (23,7) | 409 | 3 (1,5) | 205 | 20,93 (6,55; 66,94) | 0,22 (0,18; 0,27) | 5 (4; 6) | TAK | |
| Wynik metaanalizy | | | 114 (24,8) | 459 | 7 (2,8) | 254 | 11,05 (2,92; 41,85) | 0,23 (0,18; 0,27) | 5 (4; 6) | TAK | |
| Baek 2018 | | 24 tyg. | 17 (36,2) | 47 | 1 (2,1) | 48 | 26,63 (3,37; 210,67) | 0,34 (0,20; 0,48) | 3 (3; 5) | TAK | |
| OPTION (Smolen 2008) | | | 47 (27,5) | 171 | 1 (0,8) | 121 | 45,48 (6,18; 334,92) | 0,27 (0,20; 0,34) | 4 (3; 5) | TAK | |
| ROSE (Yazici 2012) | | | 157 (38,4) | 409 | 3 (1,5) | 205 | 41,95 (13,19; 133,45) | 0,37 (0,32; 0,42) | 3 (3; 4) | TAK | |
| TOWARD (Genovese 2008) | | | 242 (30,1) | 803 | 14 (3,4) | 413 | 12,29 (7,07; 21,39) | 0,27 (0,23; 0,30) | 4 (4; 5) | TAK | |
| Wynik metaanalizy | | | 463 (32,4) | 1430 | 19 (2,4) | 787 | 18,83 (11,81; 30,04) | 0,31 (0,25; 0,37) | 4 (3; 4) | TAK | |
| Wynik metaanalizy z wykluczeniem badania ROSE | | | 306 (30,0) | 1021 | 16 (2,7) | 582 | 14,88 (8,90; 24,88) | 0,27 (0,24; 0,30) | 4 (4; 5) | TAK | |
| LITHE (Kremer 2011) | | 52 tyg. | 127 (47,2) | 269 | 12 (7,9) | 151 | 10,36 (5,48; 19,58) | 0,39 (0,32; 0,47) | 3 (3; 4) | TAK | |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla danych odczytanych z wykresu oraz MA dla 24 tygodni – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | | |

*dane odczytane z wykresu

3.10.2.4. Istotna klinicznie zmiana DAS28

Na podstawie wyników badania *ROSE* przeprowadzono analizę częstości występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku DAS28, w wyniku której wykazano, że zmianę wyniku o więcej niż 1,2 punktu stwierdzono o znamienne statystycznie wyższego odsetka chorych z grupy TOC+csDMARD w porównaniu z grupą kontrolną.

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku DAS28 (zmiana o >1,2 punktu względem wartości początkowej)

| Badanie (publikacja) | Podgrupa chorych | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|---|------------------|------------------|-------------|-----|-------------|-----|--------------------|-------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| ROSE (Yazici 2012) | Populacja ogółem | 12 tyg. | 349 (85,3)* | 409 | 81 (39,5)* | 205 | 8,90 (6,02; 13,17) | 0,46 (0,38; 0,53) | 3 (2; 3) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | | 16 tyg. | 324 (79,2)* | 409 | 75 (36,6)* | 205 | 6,61 (4,56; 9,58) | 0,43 (0,35; 0,50) | 3 (2; 3) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | | 24 tyg. | 359 (87,8)* | 409 | 110 (53,7)* | 205 | 6,20 (4,14; 9,28) | 0,34 (0,27; 0,42) | 3 (3; 4) | TAK |
| GRADE: jakość danych – średnia (dane odczytane z wykresu), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

*dane odczytane z wykresu

[Redacted header information]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted footer information] | | | | | | | | | | |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header information]

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

[Redacted footer information]

3.11.1. Odpowiedź ACR w czasie 24 tygodni

Wyniki uzyskane w czasie 24 tygodni wskazują na wyższą skuteczność TOC+csDMARD względem csDMARD. Stwierdzono, że odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych poddanych terapii TOC w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali PLC.

Uzyskane wyniki NNT wskazują na dużą siłę analizowanej interwencji i z dużym prawdopodobieństwem będzie można wnioskować również o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Częstość występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 – chorzy na umiarkowaną postać RZS z nieprawidłową odpowiedzią na csDMARD (z DAS28 >3,2 i ≤5,1 na początku badania)

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|--|---------------|------------------|-------------|----|-------------|----|-----------------------|----------------------|-----------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>TOWARD</i> (poster konf. Nadzieja-Kozioł 2019) | ACR20 | 24 tyg. | 51 (60,7) | 84 | 14 (24,1) | 58 | 4,86 (2,31; 10,22) | 0,37 (0,21; 0,52) | 3 (2; 5) | TAK |
| | ACR50 | | 31 (36,9) | 84 | 6 (10,3) | 58 | 5,07 (1,95; 13,16) | 0,27 (0,14; 0,40) | 4 (3; 8) | TAK |
| | ACR70 | | 16 (19,0) | 84 | 2 (3,4) | 58 | 6,59 (1,45; 29,88) | 0,16 (0,06; 0,25) | 7 (4; 17) | TAK |
| GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

3.12. Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania TOC+csDMARD względem csDMARD

Wyniki analizy skuteczności porównania TOC+csDMARD vs csDMARD wskazują na wysoką skuteczność tocilizumabu w leczeniu chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.

Wyniki uzyskane w populacji chorych o umiarkowanej aktywności choroby są spójne z tymi, jakie uzyskano w populacji o aktywności choroby umiarkowanej do ciężkiej. Oznacza to, że istnieją dowody kliniczne potwierdzające zasadność zniesienia ograniczenia kwalifikacji chorych do programu lekowego wyłącznie do chorych z wysoką aktywnością choroby.

Ocena TOC+csDMARD wskazuje dodatnią korelację skuteczności leczenia w zależności od czasu leczenia, w porównaniu do terapii csDMARD. Ponadto wyniki istotne statystycznie wydają się być również istotne klinicznie (za istotną klinicznie uznaje się zmianę w skali DAS28 o 1,2 pkt.). Siła interwencji uznana została za wysoką.

3.13. Ocena skuteczności TOC względem ADA – porównanie bezpośrednie

Skuteczność TOC względem ADA porównano bezpośrednio na podstawie wyników badania *ADACTA* (publikacja *Gabay 2013* oraz dane z bazy NCT, w której przedstawiono dodatkowe wyniki skuteczności do badania *ADACTA*)³².

Ocenie poddano następując punkty końcowe:

- ⊕ odpowiedź ACR – ACR20, ACR50 i ACR70;
- ⊕ wskaźnik DAS28 – zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych, niska aktywność choroby (DAS28<2,6 pkt), kliniczna remisja choroby (DAS28≤3,2 pkt).

³²dane z bazy NCT wykorzystywano wyłącznie w sytuacji, kiedy w publikacji do badania wskazano wyniki niewystarczające do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń. W przypadku publikacji *Gabay 2013* dla DAS28 (zmiany względem wartości początkowych) nie wskazano miar rozrzutu dla średnich. Dane te uzyskano z *NCT01119859*

Okres obserwacji w badaniu wynosił 24 tygodnie. W porównywanych grupach podawano wyłącznie leki biologiczne bez dodatkowego leczenia skojarzonego csDMARD. W badaniu uczestniczyli chorzy z ciężką aktywnością choroby (średni wynik początkowy DAS28 wynosił 6,7-6,8 pkt).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Odpowiedź ACR

W badaniu *ADACTA* po 24 tygodniach leczenia odpowiedź ACR20, ACR50 i odpowiedź ACR70 występowały częściej wśród chorych stosujących TOC niż w grupie kontrolnej. Różnice między grupami były istotne statystycznie.

W poniżej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 24.
Częstość występowania odpowiedzi ACR

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+PLC | | ADA+PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT | IS |
|----------------------|---------------|------------------|------------|-----|-----------|-----|-------------------|-------------------|-----------|--------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | ACR20 | 24 tyg. | 106 (65,0) | 163 | 80 (49,4) | 162 | 1,91 (1,22; 2,98) | 0,16 (0,05; 0,26) | 7 (4; 20) | TAK p=0,004 |
| | ACR50 | 24 tyg. | 77 (47,2) | 163 | 45 (27,8) | 162 | 2,33 (1,47; 3,69) | 0,19 (0,09; 0,30) | 6 (4; 12) | TAK p=0,0002 |
| | ACR70 | 24 tyg. | 53 (32,5) | 163 | 29 (17,9) | 162 | 2,21 (1,32; 3,71) | 0,15 (0,05; 0,24) | 7 (5; 20) | TAK p=0,002 |

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

3.13.2. Wskaźnik DAS28

3.13.2.1. Zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych

W badaniu *ADACTA* w czasie 24 tygodni obserwacji średnia zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych była większa w grupie chorych stosujących TOC niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie zarówno w przypadku analizy dla populacji ITT (analiza metodą LOCF dla pierwszorzędnego punktu końcowego), jak i w przypadku analizy dla populacji zgodnej z protokołem badania oraz w przypadku analiz wrażliwości.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 25.
Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS28 po 24 tyg. względem wartości początkowych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+PLC | | ADA+PLC | | MD (95% CI) | IS [^] |
|---|---|--|----------------------------|-----|----------------------------|-----|---------------------------------|-----------------|
| | | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | |
| ADACTA (Gabay 2013 NCT01119859) | Zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych | Pierwszorzędowy punkt końcowy - wynik dla populacji ITT (LOCF)* | | | | | | |
| | | 24 tyg. | -3,3 (1,77) [#] | 163 | -1,8 (1,77) [#] | 162 | -1,5 (-1,88; -1,12) | TAK p<0,0001 |
| | | Analiza wrażliwości - wynik dla populacji ITT (dane obserwowane) | | | | | | |
| | | 24 tyg. | -3,8 (b/d) | 131 | -2,2 (b/d) | 127 | -1,6** (-2,0; -1,2) | TAK p<0,0001 |
| | | Metoda najmniejszych kwadratów - wynik dla populacji ITT | | | | | | |
| | | 24 tyg. | -3,5 (1,77) ^{***} | 163 | -2,0 (1,77) ^{***} | 162 | -1,50 (-1,88; -1,12) | TAK p<0,0001 |
| ADACTA (Gabay 2013) | | Analiza wrażliwości - wynik dla populacji PP (LOCF) | | | | | | |
| | | 24 tyg. | -3,3 (b/d) | 143 | -2,0 (b/d) | 130 | -1,3 (-1,7; -0,9) ^{**} | TAK p<0,0001 |
| ADACTA (Gabay 2013) | | Analiza post-hoc ^{^^} | | | | | | |
| | | 24 tyg. | -3,3 (b/d) | b/d | -1,8 (b/d) | b/d | -1,5 (-1,8; -1,1) ^{**} | TAK p<0,0001 |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | |

*średnia skorygowana

**dane wskazane przez autorów publikacji

***SD obliczono na podstawie wartości SE podanych przez autorów publikacji

[^]p-wartość wskazana przez autorów publikacji

^{^^}analiza uwzględniła dane chorych poddanych leczeniu ratunkowemu, zamiast imputacji danych z okresu opuszczenia badania. Wyniki były zgodne z pierwotną analizą

[#]przeliczono na podstawie 95% CI podanego przez autorów publikacji

3.13.2.2. Kliniczna remisja i niska aktywność choroby wg wskaźnika DAS28

W badaniu *ADACTA* po 24 tygodniach leczenia remisja RZS oraz niska aktywność RZS według wskaźnika DAS28 występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych w grupie badanej niż w grupie otrzymującej ADA.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 26.
Częstość występowania klinicznej remisji i niskiej aktywności choroby wg skali DAS28

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+PLC | | ADA+PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT | IS [^] |
|---|--------------------------------------|------------------|-----------|-----|-----------|-----|--------------------|-------------------|----------|-----------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | DAS28 <2,6 (remisja) | 24 tyg. | 65 (39,9) | 163 | 17 (10,5) | 162 | 5,66 (3,13; 10,23) | 0,29 (0,21; 0,38) | 4 (3; 5) | TAK p<0,0001 |
| | DAS28 ≤3,2 (niska aktywność choroby) | 24 tyg. | 84 (51,5) | 163 | 32 (19,8) | 162 | 4,32 (2,64; 7,08) | 0,32 (0,22; 0,42) | 4 (3; 5) | TAK p<0,0001 |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

[^]p-wartość podana przez autorów badania

3.14. Ocena skuteczności TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD – porównanie pośrednie

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono również porównanie pośrednie wyników z badań dla TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD. Wspólną referencję stanowiło PLC+csDMARD. Do porównania pośredniego wykorzystano metaanalizy wyników dla chorych o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby:

- ⊕ badania dla TOC+csDMARD: *Baek 2018, CHARISMA, LITHE, MEASURE, OPTION, ROSE* i *TOWARD*;
- ⊕ badania dla ADA+csDMARD: *ARMADA, Chen 2009, DE019, Kim 2007, ORAL Standard, RA-BEAM, SELECT-COMPARE, STAR* oraz *Weinblatt 2015*.

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych dla 12, 16 i 24 tygodni terapii:

- ⊕ odpowiedź ACR – ACR20, ACR50, ACR70;
- ⊕ wskaźnik DAS28 – zmiana wskaźnika względem wartości początkowych, kliniczna remisja choroby, niska aktywność choroby.

W poniższych rozdziałach przedstawiono kolejno wyniki z poszczególnych badań dla komparatora (ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD) oraz ich metaanalizy. Następnie przedstawiono wyniki porównania pośredniego metaanaliz wyników z rozdziału 3.10 dla TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD z wynikami z badań dla komparatora.

3.14.1. Odpowiedź ACR – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD

3.14.1.1. Odpowiedź ACR20

U chorych otrzymujących ADA+csDMARD istotnie statystycznie częściej niż w grupie csDMARD raportowano odpowiedź kliniczną ACR20 zarówno po 12, 16 jak i po 24 tygodniach leczenia. Jedynie w badaniu *Chen 2009* w 12 tygodniu różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Częstość występowania odpowiedzi ACR20

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|--|------------------|-------------|-------|-------------|-------|---------------------|--------------------|--------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>ARMADA (Weinblatt 2003)*</i> | 12 tyg. | 43 (64,2) | 67 | 14 (22,6) | 62 | 6,14 (2,82; 13,36) | 0,42 (0,26; 0,57) | 3 (2; 4) | TAK |
| <i>Chen 2009</i> | | 19 (54,3) | 35 | 4 (33,3) | 12 | 2,38 (0,60; 9,37) | 0,21 (-0,10; 0,52) | n/d | NIE |
| <i>DE019 (Keystone 2004)*</i> | | 120 (58,0) | 207 | 49 (24,5) | 200 | 4,25 (2,78; 6,50) | 0,33 (0,24; 0,42) | 4 (3; 5) | TAK |
| <i>Kim 2007*</i> | | 37 (56,9) | 65 | 16 (25,4) | 63 | 3,88 (1,83; 8,22) | 0,32 (0,15; 0,48) | 4 (3; 7) | TAK |
| <i>ORAL Standard (van Vollenhoven 2012)*</i> | | 114 (55,9) | 204 | 28 (25,9) | 108 | 3,62 (2,17; 6,04) | 0,30 (0,19; 0,41) | 4 (3; 6) | TAK |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | | 202 (61,2) | 330 | 196 (40,2) | 488 | 2,35 (1,77; 3,13) | 0,21 (0,14; 0,28) | 5 (4; 8) | TAK |
| <i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i> | | 206 (63,0) | 327 | 234 (35,9) | 651 | 3,03 (2,30; 4,00) | 0,27 (0,21; 0,33) | 4 (3; 5) | TAK |
| <i>Weinblatt 2015</i> | | 45 (76,3) | 59 | 24 (39,3) | 61 | 4,96 (2,25; 10,92) | 0,37 (0,21; 0,53) | 3 (2; 5) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | 786 (60,7) | 1 294 | 565 (34,3) | 1 645 | 3,17 (2,71; 3,71) | 0,28 (0,24; 0,31) | 4 (4; 5) | TAK |
| <i>ARMADA (Weinblatt 2003)</i> | 16 tyg. | 47 (70,1) | 67 | 13 (21,0) | 62 | 8,86 (3,96; 19,81) | 0,49 (0,34; 0,64) | 3 (2; 3) | TAK |
| <i>DE019 (Keystone 2004)*</i> | | 121 (58,5) | 207 | 56 (28,0) | 200 | 3,62 (2,39; 5,48) | 0,30 (0,21; 0,40) | 4 (3; 5) | TAK |
| <i>Kim 2007*</i> | | 39 (60,0) | 65 | 22 (34,9) | 63 | 2,80 (1,36; 5,73) | 0,25 (0,08; 0,42) | 4 (3; 13) | TAK |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)*</i> | | 233 (70,6) | 330 | 205 (42,0) | 488 | 3,32 (2,46; 4,46) | 0,29 (0,22; 0,35) | 4 (3; 5) | TAK |
| <i>Weinblatt 2015*</i> | | 43 (72,9) | 59 | 25 (41,0) | 61 | 3,87 (1,80; 8,34) | 0,32 (0,15; 0,49) | 4 (3; 7) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | 483 (66,3) | 728 | 321 (36,7) | 874 | 3,63 (2,94; 4,48) | 0,31 (0,26; 0,35) | 4 (3; 4) | TAK |
| <i>ARMADA (Weinblatt 2003)</i> | 24 tyg. | 45 (67,2) | 67 | 9 (14,5) | 62 | 12,05 (5,04; 28,79) | 0,53 (0,38; 0,67) | 2 (2; 3) | TAK |
| <i>Kim 2007</i> | | 40 (61,5) | 65 | 23 (36,5) | 63 | 2,78 (1,36; 5,69) | 0,25 (0,08; 0,42) | 4 (3; 13) | TAK |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)*</i> | | 219 (66,4) | 330 | 179 (36,7) | 488 | 3,41 (2,54; 4,57) | 0,30 (0,23; 0,36) | 4 (3; 5) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|---|------------------|-------------|-----|-------------|-----|-------------------|-------------------|-----------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>STAR (Furst 2003)</i> | | 102 (55,4) | 184 | 65 (37,8) | 172 | 2,05 (1,34; 3,13) | 0,18 (0,07; 0,28) | 6 (4; 15) | TAK |
| <i>Weinblatt 2015</i> | | 39 (66,1) | 59 | 23 (37,7) | 61 | 3,22 (1,53; 6,80) | 0,28 (0,11; 0,46) | 4 (3; 10) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | 445 (63,1) | 705 | 299 (35,3) | 846 | 3,45 (2,20; 5,42) | 0,30 (0,20; 0,41) | 4 (3; 5) | TAK |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla danych odczytanych z wykresu oraz dla MA dla 24 tygodni – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*dane odczytane z wykresu

3.14.1.2. Odpowiedź ACR50

Również w ocenie częstości występowania odpowiedzi ACR50 terapia ADA+csDMARD była znamienne statystycznie bardziej skuteczna w porównaniu z grupą kontrolną. Wyższy wskaźnik odpowiedzi w grupie badanej występował we wszystkich badaniach, we wszystkich analizowanych punktach czasowych. Natomiast istotności statystycznej nie uzyskano jedynie w 12. tygodniu w badaniach *Chen 2009* oraz *Weinblatt 2015*.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Częstość występowania odpowiedzi ACR50

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|--|------------------|-------------|-------|-------------|------|---------------------|--------------------|--------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>ARMADA (Weinblatt 2003)*</i> | 12 tyg. | 22 (32,8) | 67 | 6 (9,7) | 62 | 4,56 (1,71; 12,21) | 0,23 (0,10; 0,37) | 5 (3; 10) | TAK |
| <i>Chen 2009</i> | | 12 (34,3) | 35 | 2 (16,7) | 12 | 2,61 (0,49; 13,87) | 0,18 (-0,09; 0,44) | n/d | NIE |
| <i>DE019 (Keystone 2004)*</i> | | 61 (29,5) | 207 | 17 (8,5) | 200 | 4,50 (2,52; 8,03) | 0,21 (0,14; 0,28) | 5 (4; 8) | TAK |
| <i>Kim 2007*</i> | | 22 (33,8) | 65 | 5 (7,9) | 63 | 5,93 (2,08; 16,93) | 0,26 (0,13; 0,39) | 4 (3; 8) | TAK |
| <i>ORAL Standard (van Vollenhoven 2012)*</i> | | 49 (24,0) | 204 | 7 (6,5) | 108 | 4,56 (1,99; 10,47) | 0,18 (0,10; 0,25) | 6 (4; 10) | TAK |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)*</i> | | 115 (34,8) | 330 | 82 (16,8) | 488 | 2,65 (1,91; 3,68) | 0,18 (0,12; 0,24) | 6 (5; 9) | TAK |
| <i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i> | | 95 (29,1) | 327 | 98 (15,1) | 651 | 2,31 (1,68; 3,19) | 0,14 (0,08; 0,20) | 8 (5; 13) | TAK |
| <i>Weinblatt 2015*</i> | | 18 (30,5) | 59 | 13 (21,3) | 61 | 1,62 (0,71; 3,70) | 0,09 (-0,06; 0,25) | n/d | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | 394 (30,4) | 1 294 | 230 (14,0) | 1645 | 2,88 (2,39; 3,49) | 0,17 (0,14; 0,20) | 6 (5; 8) | TAK |
| <i>ARMADA (Weinblatt 2003)*</i> | 16 tyg. | 24 (35,8) | 67 | 7 (11,3) | 62 | 4,39 (1,73; 11,13) | 0,25 (0,11; 0,38) | 4 (3; 10) | TAK |
| <i>DE019 (Keystone 2004)*</i> | | 69 (33,3) | 207 | 17 (8,5) | 200 | 5,38 (3,03; 9,56) | 0,25 (0,17; 0,32) | 4 (4; 6) | TAK |
| <i>Kim 2007*</i> | | 24 (36,9) | 65 | 8 (12,7) | 63 | 4,02 (1,64; 9,86) | 0,24 (0,10; 0,39) | 5 (3; 10) | TAK |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)*</i> | | 139 (42,1) | 330 | 90 (18,4) | 488 | 3,22 (2,35; 4,42) | 0,24 (0,17; 0,30) | 5 (4; 6) | TAK |
| <i>Weinblatt 2015*</i> | | 27 (45,8) | 59 | 13 (21,3) | 61 | 3,12 (1,40; 6,92) | 0,24 (0,08; 0,41) | 5 (3; 13) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | 283 (38,9) | 728 | 135 (15,4) | 874 | 3,70 (2,91; 4,71) | 0,24 (0,20; 0,28) | 5 (4; 5) | TAK |
| <i>ARMADA (Weinblatt 2003)</i> | 24 tyg. | 37 (55,2) | 67 | 5 (8,1) | 62 | 14,06 (5,00; 39,51) | 0,47 (0,33; 0,61) | 3 (2; 4) | TAK |
| <i>Kim 2007</i> | | 28 (43,1) | 65 | 9 (14,3) | 63 | 4,54 (1,92; 10,73) | 0,29 (0,14; 0,44) | 4 (3; 8) | TAK |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)*</i> | | 150 (45,5) | 330 | 94 (19,3) | 488 | 3,49 (2,56; 4,77) | 0,26 (0,20; 0,33) | 4 (4; 5) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|---|------------------|-------------|-----|-------------|-----|-------------------|-------------------|--------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>STAR (Furst 2003)</i> | | 57 (31,0) | 184 | 21 (12,2) | 172 | 3,23 (1,86; 5,61) | 0,19 (0,10; 0,27) | 6 (4; 10) | TAK |
| <i>Weinblatt 2015</i> | | 28 (47,5) | 59 | 11 (18,0) | 61 | 4,11 (1,79; 9,41) | 0,29 (0,13; 0,45) | 4 (3; 8) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | 300 (42,6) | 705 | 140 (16,5) | 846 | 3,92 (3,09; 4,97) | 0,29 (0,20; 0,37) | 4 (3; 5) | TAK |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla danych odczytanych z wykresu oraz dla MA dla 24 tygodni – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*dane odczytane z wykresu

3.14.1.3. Odpowiedź ACR70

We wszystkich badaniach oraz ocenianych okresach obserwacji w grupie badanej odpowiedź ACR70 występowała częściej niż w grupie kontrolnej. W większości przypadków wyniki były istotne statystycznie. Istotności statystycznej nie stwierdzono jedynie w 12. tygodniu w badaniach *ARMADA*, *Chen 2009*, *Kim 2007* oraz w 12. i 24. tygodniu w badaniu *Weinblatt 2015*. Niemniej jednak wyniki metaanalizy wykazały znamienność statystyczną różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Częstość występowania odpowiedzi ACR70

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|--|------------------|-------------|-----------|-------------|---------|--------------------|----------------------|-------------------|-----------|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>ARMADA (Weinblatt 2003)*</i> | 12 tyg. | 4 (6,0) | 67 | 3 (4,8) | 62 | 1,25 (0,27; 5,82) | 0,01 (-0,07; 0,09) | n/d | NIE |
| <i>Chen 2009</i> | | 5 (14,3) | 35 | 0 (0,0) | 12 | 4,35 (0,53; 35,68) | 0,14 (-0,01; 0,30) | n/d | NIE |
| <i>DE019 (Keystone 2004)*</i> | | 23 (11,1) | 207 | 5 (2,5) | 200 | 4,88 (1,82; 13,09) | 0,09 (0,04; 0,13) | 12 (8; 25) | TAK |
| <i>Kim 2007*</i> | | 6 (9,2) | 65 | 1 (1,6) | 63 | 6,31 (0,74; 53,96) | 0,08 (-0,0004; 0,15) | n/d | NIE |
| <i>ORAL Standard (van Vollenhoven 2012)*</i> | | 17 (8,3) | 204 | 2 (1,9) | 108 | 4,82 (1,09; 21,26) | 0,06 (0,02; 0,11) | 17 (10; 50) | TAK |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | | 42 (12,7) | 330 | 23 (4,7) | 488 | 2,95 (1,74; 5,01) | 0,08 (0,04; 0,12) | 13 (9; 25) | TAK |
| <i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i> | | 43 (13,1) | 327 | 33 (5,1) | 651 | 2,84 (1,76; 4,56) | 0,08 (0,04; 0,12) | 13 (9; 25) | TAK |
| <i>Weinblatt 2015*</i> | | 7 (11,9) | 59 | 5 (8,2) | 61 | 1,51 (0,45; 5,05) | 0,04 (-0,07; 0,14) | n/d | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | 147 (11,4) | 1 294 | 72 (4,4) | 1645 | 3,02 (2,24; 4,08) | 0,08 (0,05; 0,10) | 13 (10; 20) | TAK |
| <i>ARMADA (Weinblatt 2003)*</i> | | 16 tyg. | 11 (16,4) | 67 | 1 (1,6) | 62 | 11,98 (1,50; 95,82) | 0,15 (0,05; 0,24) | 7 (5; 20) |
| <i>DE019 (Keystone 2004)*</i> | 25 (12,1) | | 207 | 6 (3,0) | 200 | 4,44 (1,78; 11,07) | 0,09 (0,04; 0,14) | 12 (8; 25) | TAK |
| <i>Kim 2007*</i> | 8 (12,3) | | 65 | 1 (1,6) | 63 | 8,70 (1,06; 71,76) | 0,11 (0,02; 0,19) | 10 (6; 50) | TAK |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | 56 (17,0) | | 330 | 33 (6,8) | 488 | 2,82 (1,79; 4,44) | 0,10 (0,06; 0,15) | 10 (7; 17) | TAK |
| <i>Weinblatt 2015*</i> | 16 (27,1) | | 59 | 6 (9,8) | 61 | 3,41 (1,23; 9,45) | 0,17 (0,04; 0,31) | 6 (4; 25) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | 116 (15,9) | | 728 | 47 (5,4) | 874 | 3,55 (2,47; 5,09) | 0,11 (0,08; 0,14) | 10 (8; 13) | TAK |
| <i>ARMADA (Weinblatt 2003)</i> | 24 tyg. | 18 (26,9) | 67 | 3 (4,8) | 62 | 7,22 (2,01; 25,97) | 0,22 (0,10; 0,34) | 5 (3; 10) | TAK |
| <i>Kim 2007</i> | | 14 (21,5) | 65 | 5 (7,9) | 63 | 3,18 (1,07; 9,45) | 0,14 (0,02; 0,26) | 8 (4; 50) | TAK |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | | 72 (21,8) | 330 | 39 (8,0) | 488 | 3,21 (2,11; 4,88) | 0,14 (0,09; 0,19) | 8 (6; 12) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|--|------------------|-------------|-----|-------------|-----|-------------------|--------------------|-----------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>STAR (Furst 2003)</i> | | 30 (16,3) | 184 | 9 (5,2) | 172 | 3,53 (1,62; 7,67) | 0,11 (0,05; 0,17) | 10 (6; 20) | TAK |
| <i>Weinblatt 2015</i> | | 10 (16,9) | 59 | 4 (6,6) | 61 | 2,91 (0,86; 9,86) | 0,10 (-0,01; 0,22) | n/d | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | 144 (20,4) | 705 | 60 (7,1) | 846 | 3,46 (2,51; 4,79) | 0,14 (0,10; 0,17) | 8 (6; 10) | TAK |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla danych odczytanych z wykresu – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*dane odczytane z wykresu

3.14.2. Odpowiedź ACR – wyniki dla porównania pośredniego TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD

3.14.2.1. Odpowiedź ACR20

Wyniki porównania pośredniego częstości uzyskania odpowiedzi ACR20 wskazują na porównywalną skuteczność tocilizumabu względem adalimumabu, podawanych w skojarzeniu z csDMARD. Analizę przeprowadzono dla 12, 16 oraz 24 tygodni terapii.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy głównej.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 30.
Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi ACR20

| Badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD* | | | | Badanie dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD** | | | | | | Wynik porównania pośredniego | |
|---|------|-------------|------|---|-------------|------|-------------|------|-------------------|------------------------------|-----|
| TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | OR/RD (95% CI) | IS |
| n (%) | N | n (%) | N | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| ACR 20 w czasie 12 tygodni | | | | | | | | | | | |
| 1005 (53,3) | 1884 | 328 (25,7) | 1278 | 3,37 (2,88; 3,95) | 786 (60,7) | 1294 | 565 (34,3) | 1645 | 3,17 (2,71; 3,71) | OR=1,06 (0,85; 1,33) | NIE |
| | | | | 0,28 (0,25; 0,31) | | | | | 0,28 (0,24; 0,31) | RD=0,00 (-0,05; 0,05) | |
| ACR 20 w czasie 12 tygodni (analiza wrażliwości) | | | | | | | | | | | |
| 747 (53,1) | 1406 | 253 (25,0) | 1010 | 3,68 (3,08; 4,41) | 786 (60,7) | 1294 | 565 (34,3) | 1645 | 3,17 (2,71; 3,71) | OR=1,16 (0,91; 1,47) | NIE |
| | | | | 0,30 (0,26; 0,34) | | | | | 0,28 (0,24; 0,31) | RD=0,02 (-0,03; 0,07) | |
| ACR 20 w czasie 16 tygodni | | | | | | | | | | | |
| 1072 (57,5) | 1865 | 348 (27,5) | 1264 | 3,55 (2,35; 5,35) | 483 (66,3) | 728 | 321 (36,7) | 874 | 3,63 (2,94; 4,48) | OR=0,98 (0,62; 1,55) | NIE |
| | | | | 0,30 (0,20; 0,39) | | | | | 0,31 (0,26; 0,35) | RD=-0,01 (-0,12; 0,10) | |
| ACR 20 w czasie 16 tygodni (analiza wrażliwości) | | | | | | | | | | | |
| 877 (60,2) | 1456 | 290 (27,4) | 1059 | 3,99 (2,54; 6,25) | 483 (66,3) | 728 | 321 (36,7) | 874 | 3,63 (2,94; 4,48) | OR=1,10 (0,67; 1,81) | NIE |
| | | | | 0,32 (0,23; 0,42) | | | | | 0,31 (0,26; 0,35) | RD=0,01 (-0,10; 0,12) | |

| Badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD* | | | | | Badanie dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD** | | | | | Wynik porównania pośredniego | |
|--|------|-------------|------|----------------------|---|-----|-------------|-----|-------------------|------------------------------|-----|
| TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | OR/RD (95% CI) | IS |
| n (%) | N | n (%) | N | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| ACR 20 w czasie 24 tygodni | | | | | | | | | | | |
| 1082 (56,0) | 1931 | 339 (25,6) | 1326 | 3,75 (2,87; 4,89) | 445 (63,1) | 705 | 299 (35,3) | 846 | 3,45 (2,20; 5,42) | OR=1,09 (0,64; 1,84) | NIE |
| | | | | 0,31 (0,24; 0,37) | | | | | | | |
| ACR 20 w czasie 24 tygodni (analiza wrażliwości) | | | | | | | | | | | |
| 864 (59,5) | 1453 | 273 (25,8) | 1058 | 4,19 (3,52; 4,99) | 445 (63,1) | 705 | 299 (35,3) | 846 | 3,45 (2,20; 5,42) | OR=1,21 (0,75; 1,97) | NIE |
| | | | | 0,34 (0,30; 0,37) | | | | | | | |
| GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | | |

*badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD: metaanaliza badań *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD* dla 12 tygodni; metaanaliza badań *CHARISMA*, *LITHE*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD* dla 16 tygodni; metaanaliza badań *Baek 2018*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD* dla 24 tygodni; w ramach analizy wrażliwości z metaanalizy wykluczono badania *MEASURE* oraz *ROSE*

**badania dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD: metaanaliza badań *ARMADA*, *Chen 2009*, *DE019*, *Kim 2007*, *ORAL Standard*, *RA-BEAM*, *SELECT-COMPARE*, *Weinblatt 2015* dla 12 tygodni; metaanaliza badań *ARMADA*, *DE019*, *Kim 2007*, *RA-BEAM*, *Weinblatt 2015* dla 16 tygodni; metaanaliza badań *ARMADA*, *Kim 2007*, *RA-BEAM*, *STAR*, *Weinblatt 2015* dla 24 tygodni

3.14.2.2. Odpowiedź ACR50

Również wyniki porównania pośredniego częstości uzyskania odpowiedzi ACR50 wskazują na porównywalną skuteczność tocilizumabu względem adalimumabu, podawanych w skojarzeniu z csDMARD. Analizę przeprowadzono dla 12, 16 oraz 24 tygodni terapii.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy głównej. Wnioskowanie przeprowadzono na podstawie parametru RD. Jednakże w przypadku wyników dla 12 i 24 tygodni wartość parametru OR osiągała istotność statystyczną, świadcząc o przewadze grupy TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi ACR50

| Badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD* | | | | Badanie dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD** | | | | Wynik porównania pośredniego | | | |
|---|------|-------------|------|---|------------|-------------|------------|------------------------------|----------------------|---------------------------|-----|
| TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | OR/RD (95% CI) | IS | |
| n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| ACR 50 w czasie 12 tygodni | | | | | | | | | | | |
| 498 (26,4) | 1884 | 102 (8,0) | 1278 | 3,91 (2,57; 5,96) | 394 (30,4) | 1294 | 230 (14,0) | 1645 | 2,88 (2,39; 3,49) | OR=1,36 (0,86; 2,15) | NIE |
| | | | | 0,17 (0,13; 0,22) | | | | | 0,17 (0,14; 0,20) | RD=-0,00 (-0,05; 0,05) | |
| ACR 50 w czasie 12 tygodni (analiza wrażliwości) | | | | | | | | | | | |
| 383 (27,2) | 1406 | 70 (6,9) | 1010 | 5,07 (3,85; 6,67) | 394 (30,4) | 1294 | 230 (14,0) | 1645 | 2,88 (2,39; 3,49) | OR=1,76 (1,26; 2,46) | NIE |
| | | | | 0,20 (0,16; 0,25) | | | | | 0,17 (0,14; 0,20) | RD=0,03 (-0,02; 0,08) | |
| ACR 50 w czasie 16 tygodni | | | | | | | | | | | |
| 588 (31,5) | 1865 | 126 (10,0) | 1264 | 4,14 (2,52; 6,82) | 283 (38,9) | 728 | 135 (15,4) | 874 | 3,70 (2,91; 4,71) | OR=1,12 (0,64; 1,95) | NIE |
| | | | | 0,22 (0,15; 0,29) | | | | | 0,24 (0,20; 0,28) | RD=-0,02 (-0,10; 0,06) | |
| ACR 50 w czasie 16 tygodni (analiza wrażliwości) | | | | | | | | | | | |
| 478 (32,8) | 1456 | 95 (9,0) | 1059 | 5,05 (3,32; 7,69) | 283 (38,9) | 728 | 135 (15,4) | 874 | 3,70 (2,91; 4,71) | OR=1,36 (0,84; 2,21) | NIE |
| | | | | 0,25 (0,19; 0,30) | | | | | 0,24 (0,20; 0,28) | RD=0,01 (-0,06; 0,08) | |

| Badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD* | | | | Badanie dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD** | | | | Wynik porównania pośredniego | | | |
|--|------|-------------|------|---|-------------|-----|-------------|------------------------------|----------------------|---------------------------|-----|
| TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | IS | |
| n (%) | N | n (%) | N | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| ACR 50 w czasie 24 tygodni | | | | | | | | | | | |
| 680 (35,2) | 1931 | 132 (10,0) | 1326 | 4,95 (4,03; 6,08) | 300 (42,6) | 705 | 140 (16,5) | 846 | 3,92 (3,09; 4,97) | OR=1,26 (0,92; 1,73) | NIE |
| | | | | 0,25 (0,20; 0,30) | | | | | 0,29 (0,20; 0,37) | RD=-0,04 (-0,14; 0,06) | |
| ACR 50 w czasie 24 tygodni (analiza wrażliwości) | | | | | | | | | | | |
| 535 (36,8) | 1453 | 101 (9,5) | 1058 | 5,54 (4,38; 7,00) | 300 (42,6) | 705 | 140 (16,5) | 846 | 3,92 (3,09; 4,97) | OR=1,41 (1,01; 1,97) | NIE |
| | | | | 0,27 (0,24; 0,30) | | | | | 0,29 (0,20; 0,37) | RD=-0,02 (-0,11; 0,07) | |
| GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | | |

*badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD: metaanaliza badań *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD* dla 12 tygodni; metaanaliza badań *CHARISMA*, *LITHE*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD* dla 16 tygodni; metaanaliza badań *Baek 2018*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD* dla 24 tygodni; w ramach analizy wrażliwości z metaanalizy wykluczono badania *MEASURE* oraz *ROSE*

**badania dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD: metaanaliza badań *ARMADA*, *Chen 2009*, *DE019*, *Kim 2007*, *ORAL Standard*, *RA-BEAM*, *SELECT-COMPARE*, *Weinblatt 2015* dla 12 tygodni; metaanaliza badań *ARMADA*, *DE019*, *Kim 2007*, *RA-BEAM*, *Weinblatt 2015* dla 16 tygodni; metaanaliza badań *ARMADA*, *Kim 2007*, *RA-BEAM*, *STAR*, *Weinblatt 2015* dla 24 tygodni

3.14.2.3. Odpowiedź ACR70

Częstość uzyskania odpowiedzi ACR70 była porównywalna w grupie TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego dla 12, 16 oraz 24 tygodni terapii. Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy głównej.

Natomiast w przypadku wyników dla 12 tygodni (analiza wrażliwości) oraz dla 24 tygodni (zarówno analiza podstawowa, jak i analiza wrażliwości) wartość parametru OR osiągała istotność statystyczną, świadcząc o przewadze grupy TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD. Niemniej jednak wynik parametru RD wskazuje na brak istotności statystycznej.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi ACR70

| Badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD* | | | | Badanie dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD** | | | | Wynik porównania pośredniego | | | |
|--|------|-------------|------|---|------------|-------------|----------|------------------------------|----------------------|--------------------------|-----|
| TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | OR/RD (95% CI) | IS | |
| n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| ACR70 w czasie 12 tygodni | | | | | | | | | | | |
| 204 (10,8) | 1884 | 33 (2,6) | 1278 | 4,42 (3,03; 6,45) | 147 (11,4) | 1294 | 72 (4,4) | 1645 | 3,02 (2,24; 4,08) | OR=1,46 (0,90; 2,37) | NIE |
| | | | | 0,08 (0,06; 0,10) | | | | | 0,08 (0,05; 0,10) | RD=0,00 (-0,03; 0,03) | |
| ACR70 w czasie 12 tygodni (analiza wrażliwości) | | | | | | | | | | | |
| 156 (10,6) | 1475 | 22 (2,1) | 1073 | 5,64 (3,56; 8,93) | 147 (11,4) | 1294 | 72 (4,4) | 1645 | 3,02 (2,24; 4,08) | OR=1,87 (1,08; 3,23) | NIE |
| | | | | 0,08 (0,07; 0,10) | | | | | 0,08 (0,05; 0,10) | RD=0,00 (-0,03; 0,03) | |
| ACR70 w czasie 16 tygodni | | | | | | | | | | | |
| 258 (13,8) | 1865 | 40 (3,2) | 1264 | 5,14 (3,63; 7,29) | 116 (15,9) | 728 | 47 (5,4) | 874 | 3,55 (2,47; 5,09) | OR=1,45 (0,88; 2,39) | NIE |
| | | | | 0,11 (0,08; 0,14) | | | | | 0,11 (0,08; 0,14) | RD=0,00 (-0,04; 0,04) | |
| ACR70 w czasie 16 tygodni (analiza wrażliwości) | | | | | | | | | | | |
| 205 (14,1) | 1456 | 32 (3,0) | 1059 | 5,61 (3,79; 8,31) | 116 (15,9) | 728 | 47 (5,4) | 874 | 3,55 (2,47; 5,09) | OR=1,58 (0,93; 2,69) | NIE |
| | | | | 0,12 (0,08; 0,16) | | | | | 0,11 (0,08; 0,14) | RD=0,01 (-0,04; 0,06) | |

| Badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD* | | | | Badanie dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD** | | | | Wynik porównania pośredniego | | | |
|--|------|-------------|------|---|-------------|-----|-------------|------------------------------|----------------------|---------------------------|-----|
| TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | IS | |
| n (%) | N | n (%) | N | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| ACR70 w czasie 24 tygodni | | | | | | | | | | | |
| 334 (17,3) | 1931 | 34 (2,6) | 1326 | 7,70 (5,35; 11,08) | 144 (20,4) | 705 | 60 (7,1) | 846 | 3,46 (2,51; 4,79) | OR=2,23 (1,37; 3,62) | NIE |
| | | | | 0,12 (0,08; 0,17) | | | | | 0,14 (0,10; 0,17) | RD=-0,02 (-0,08; 0,04) | |
| ACR70 w czasie 24 tygodni (analiza wrażliwości) | | | | | | | | | | | |
| 262 (18,0) | 1453 | 26 (2,5) | 1058 | 8,27 (5,47; 12,51) | 144 (20,4) | 705 | 60 (7,1) | 846 | 3,46 (2,51; 4,79) | OR=2,39 (1,41; 4,04) | NIE |
| | | | | 0,13 (0,06; 0,19) | | | | | 0,14 (0,10; 0,17) | RD=-0,01 (-0,08; 0,06) | |
| GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | | |

*badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD: metaanaliza badań *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD* dla 12 tygodni; metaanaliza badań *CHARISMA*, *LITHE*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD* dla 16 tygodni; metaanaliza badań *Baek 2018*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD* dla 24 tygodni; w ramach analizy wrażliwości z metaanalizy wykluczono badania *MEASURE* oraz *ROSE*

**badania dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD: metaanaliza badań *ARMADA*, *Chen 2009*, *DE019*, *Kim 2007*, *ORAL Standard*, *RA-BEAM*, *SELECT-COMPARE*, *Weinblatt 2015* dla 12 tygodni; metaanaliza badań *ARMADA*, *DE019*, *Kim 2007*, *RA-BEAM*, *Weinblatt 2015* dla 16 tygodni; metaanaliza badań *ARMADA*, *Kim 2007*, *RA-BEAM*, *STAR*, *Weinblatt 2015* dla 24 tygodni

3.14.3. Wskaźnik DAS28 – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD

Analiza wskaźnika DAS28 dla ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD możliwa była do przeprowadzenia wyłącznie na podstawie badań *ORAL Standard*, *RA-BEAM*, *SELECT-COMPARE* oraz *Weinblatt 2015*.

3.14.3.1. Zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych

Na podstawie średniej zmiany wskaźnika DAS28-ESR względem wartości początkowych wykazano istotną statystycznie przewagę grupy ADA+csDMARD w porównaniu z PLC+csDMARD zarówno w 12., 16., jak i w 24. tygodniu terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 33.
Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | MD (95% CI) | IS [^] |
|---|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| | | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | |
| ORAL Standard (van Vollenhoven 2012) | Zmiana wskaźnika DAS28-ESR względem wartości początkowych | Wyniki dla populacji FAS | | | | | | |
| | | 12 tyg. | -1,77 [^] (b/d) | 199 | -0,88 [^] (b/d) | 106 | -0,89 (n/o) | TAK p<0,05 |
| Wynik dla populacji ITT (mLOCF) | | | | | | | | |
| 12 tyg. | | -2,00 (1,27) | 488 | -1,06 (1,16) | 330 | -0,94 (-1,11; -0,77) | TAK p≤0,001* | |
| Wynik dla populacji ITT (mLOCF) | | | | | | | | |
| 16 tyg. | | -2,18 [^] (b/d) | 488 | -1,15 [^] (b/d) | 330 | -1,03 (n/o) | TAK p≤0,001* | |
| Wynik dla populacji ITT (mLOCF) | | | | | | | | |
| 24 tyg. | -2,35 (1,42)** | 488 | -1,21 (1,34)*** | 330 | -1,14 (-1,33; -0,95) | TAK p≤0,001* | | |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dane odczytane z wykresu – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | |

*dane podane przez autorów badania

**15% uczestniczyło w terapii ratującej

***27% uczestniczyło w terapii ratującej

[^]dane odczytane z wykresu

3.14.3.2. Kliniczna remisja choroby wg wskaźnika DAS28

Częstość występowania remisji choroby wg skali DAS28 (wynik <2,6 pkt) była wyższa w grupie chorych otrzymujących adalimumab. Znamienne statystycznie różnice uzyskano we wszystkich badaniach w 12. tygodniu oraz w badaniu *RA-BEAM* w 24. tygodniu. Pomimo, iż w 24. tygodniu w badaniu *Weinblatt 2015* wyniki nie były istotne statystycznie, wyniki przeprowadzonej metaanalizy obu badań, świadczyły o znamiennej przewadze ADA+csDMARD względem csDMARD.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 34.
Częstość występowania klinicznej remisji choroby wg skali DAS28

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT | IS |
|---|------------------|-------------|-----|-------------|------|-------------------------|-----------------------|---------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| DAS28 <2,6 (remisja) | | | | | | | | | |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | 12 tyg. | 38 (11,5) | 330 | 11 (2,3) | 488 | 5,64 (2,84; 11,21) | 0,09 (0,06; 0,13) | 12 (8; 17) | TAK |
| <i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i> | | 59 (18,0) | 327 | 39 (6,0) | 651 | 3,45 (2,25; 5,31) | 0,12 (0,08; 0,17) | 9 (6; 13) | TAK |
| <i>Weinblatt 2015</i> | | 12 (20,3) | 59 | 1 (1,6) | 61 | 15,32 (1,92; 122,06) | 0,19 (0,08; 0,29) | 6 (4; 13) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | 109 (15,2) | 716 | 51 (4,3) | 1200 | 4,34 (3,04; 6,18) | 0,11 (0,08; 0,14) | 10 (8; 13) | TAK |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | 24 tyg. | 58 (17,6) | 330 | 24 (4,9) | 488 | 4,12 (2,50; 6,79) | 0,13 (0,08; 0,17) | 8 (6; 13) | TAK |
| <i>Weinblatt 2015</i> | | 14 (23,7) | 59 | 7 (11,5) | 61 | 2,40 (0,89; 6,46) | 0,12 (-0,01; 0,26) | n/d | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | 72 (18,5) | 389 | 31 (5,6) | 549 | 3,70 (2,37; 5,76) | 0,13 (0,08; 0,17) | 8 (6; 13) | TAK |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla MA dla 12 tygodni – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.14.3.3. Niska aktywność choroby wg wskaźnika DAS28

Na podstawie wyników badania *RA-BEAM* i *SELECT-COMPARE* wykazano istotną statystycznie przewagę ADA+csDMARD względem csDMARD na podstawie częstości występowania niskiej aktywności choroby (DAS28 $\leq 3,2$ pkt) w 12- oraz 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Częstość występowania niskiej aktywności choroby wg skali DAS28

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT | IS |
|---|------------------|-------------|-----|-------------|------|----------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| DAS28 ≤3,2 (niska aktywność) | | | | | | | | | |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | 12 tyg. | 70 (21,2) | 330 | 33 (6,8) | 488 | 3,71 (2,39; 5,77) | 0,14 (0,10; 0,19) | 8 (6; 10) | TAK |
| <i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i> | | 95 (29,1) | 327 | 91 (14,0) | 651 | 2,52 (1,82; 3,49) | 0,15 (0,09; 0,21) | 7 (5; 12) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | 165 (25,1) | 657 | 124 (10,9) | 1139 | 2,91 (2,24; 3,78) | 0,15 (0,11; 0,19) | 7 (6; 10) | TAK |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | 24 tyg. | 111 (33,6) | 330 | 47 (9,6) | 488 | 4,76 (3,26; 6,94) | 0,24 (0,18; 0,30) | 5 (4; 6) | TAK |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.14.4. Wskaźnik DAS28 – wyniki dla porównania pośredniego TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD

Z uwagi na ograniczoną liczbę badań dla komparatora, w których oceniano wskaźnik DAS28, porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie poniższych badań:

- ⊕ dla TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD: badanie *MEASURE*, badanie *ROSE*, metaanaliza badań *Baek 2018*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD* oraz metaanaliza badań *ROSE* i *TOWARD*;
- ⊕ dla ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD: badanie *RA-BEAM* oraz metaanaliza badań *RA-BEAM*, *SELECT-COMPARE* i *Weinblatt 2015* oraz *RA-BEAM* i *SELECT-COMPARE*.

3.14.4.1. Zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych

Wyniki porównania pośredniego średniej zmiany wskaźnika DAS28 wskazują na wyższą skuteczność tocilizumabu względem adalimumabu, podawanych w skojarzeniu z csDMARD w czasie 12-tygodniowego okresu obserwacji. Analiza przeprowadzono dla 24 tygodni nie wykazała znamienności statystycznej porównywanych pośrednio wyników badań *MEASURE* i *RA-BEAM*.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 36.

Porównanie pośrednie zmiany wartości wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych

| Badanie <i>MEASURE</i> | | | | | Badanie <i>RA-BEAM</i> | | | | | Wynik porównania pośredniego | |
|--|----|--------------|----|-------------------------|------------------------|-----|--------------|-----|-------------------------|------------------------------|-----|
| TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | MD (95% CI) | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | MD (95% CI) | MD (95% CI) | IS |
| Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | | |
| Zmiana DAS28 w czasie 12 tygodni | | | | | | | | | | | |
| -2,73 (1,66) | 69 | -0,80 (1,27) | 63 | -1,93 (-2,43; -1,43) | -2,00 (1,27) | 488 | -1,06 (1,16) | 330 | -0,94 (-1,11; -0,77) | MD=-0,99 (-1,52; -0,46) | TAK |
| Zmiana DAS28 w czasie 24 tygodni | | | | | | | | | | | |
| -3,28 (0,83) | 69 | -1,83 (0,87) | 63 | -1,45 (-1,74; -1,16) | -2,35 (1,42) | 488 | -1,21 (1,34) | 330 | -1,14 (-1,33; -0,95) | MD=-0,31 (-0,66; 0,04) | NIE |
| GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | | |

3.14.4.2. Kliniczna remisja choroby wg wskaźnika DAS28

Wyniki porównania pośredniego częstości uzyskania remisji klinicznej choroby (na podstawie uzyskania wyniku wskaźnika DAS28 <2,6 pkt) wskazują na znamienne statystycznie wyższą skuteczność TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD, w czasie 12- oraz 24-tygodniowego okresu obserwacji. Wartość parametru NNT dla 24 tygodni świadczyła o dużej sile interwencji.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 37.
Porównanie pośrednie częstości występowania klinicznej remisji choroby

| Badanie ROSE (dane dla 12 tyg.) oraz MA badań Baek 2018, OPTION, ROSE i TOWARD (dla 24 tyg.) | | | | | MA badań RA-BEAM, SELECT-COMPARE i Weinblatt 2015 | | | | | Wynik porównania pośredniego | | |
|--|------|-------------|-----|---|---|-----|-------------|------|--|--|--------------|-----|
| TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | OR/RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
| n (%) | N | n (%) | N | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| DAS28 <2,6 (remisja) w czasie 12 tygodni | | | | | | | | | | | | |
| 82 (20,0) | 409 | 5 (2,4) | 205 | OR=10,03 (4,00; 25,17) RD=0,18 (0,13; 0,22) | 109 (15,2) | 716 | 51 (4,3) | 1200 | OR=4,34 (3,04; 6,18) RD=0,11 (0,08; 0,14) | OR=2,31 (0,86; 6,19) RD=0,07 (0,02; 0,12) | 15 (9; 50) | TAK |
| DAS28 <2,6 (remisja) w czasie 24 tygodni | | | | | | | | | | | | |
| 463 (32,4) | 1430 | 19 (2,4) | 787 | OR=18,83 (11,81; 30,04) RD=0,31 (0,25; 0,37) | 72 (18,5) | 389 | 31 (5,6) | 549 | OR=3,70 (2,37; 5,76) RD=0,13 (0,08; 0,17) | OR=5,09 (2,67; 9,69) RD=0,18 (0,11; 0,26) | 6 (4; 10) | TAK |
| DAS28 <2,6 (remisja) w czasie 24 tygodni – analiza wrażliwości | | | | | | | | | | | | |
| 306 (30,0) | 1021 | 16 (2,7) | 582 | OR=14,88 (8,90; 24,88) RD=0,27 (0,24; 0,30) | 72 (18,5) | 389 | 31 (5,6) | 549 | OR=3,70 (2,37; 5,76) RD=0,13 (0,08; 0,17) | OR=4,02 (2,04; 7,93) RD=0,14 (0,09; 0,19) | 8 (6; 12) | TAK |
| GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | | | |

3.14.4.3. Niska aktywność choroby wg wskaźnika DAS28

Wyniki porównania pośredniego częstości uzyskania niskiej aktywności choroby (na podstawie uzyskania wyniku wskaźnika DAS28 $\leq 3,2$ pkt) wskazują na znamienne statystycznie wyższą skuteczność TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD zarówno w czasie 12- jak i 24-tygodniowego okresu obserwacji. Wartość parametru NNT świadczyła o dużej sile interwencji.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Porównanie pośrednie częstości występowania niskiej aktywności choroby

| Badanie ROSE (dane dla 12 tyg.) oraz MA badań ROSE i TOWARD (dla 24 tyg.) | | | | | MA badań RA-BEAM i SELECT-COMPARE | | | | | Wynik porównania pośredniego | | |
|---|------|-------------|-----|---------------------------|-----------------------------------|-----|-------------|------|-------------------------|------------------------------|--------------|-----|
| TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | OR/RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
| n (%) | N | n (%) | N | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| DAS28 ≤3,2 (niska aktywność) w czasie 12 tygodni | | | | | | | | | | | | |
| 135 (33,0)* | 409 | 13 (6,3)* | 205 | OR=7,28 (4,00; 13,24) | 165 (25,1) | 657 | 124 (10,9) | 1139 | OR=2,91 (2,24; 3,78) | OR=2,50 (1,30; 4,81) | 9 (6; 20) | TAK |
| | | | | RD=0,27 (0,21; 0,32) | | | | | RD=0,15 (0,11; 0,19) | | | |
| DAS28 ≤3,2 (niska aktywność) w czasie 24 tygodni | | | | | | | | | | | | |
| 568 (46,9) | 1212 | 47 (7,6) | 618 | OR=10,84 (7,87; 14,91) | 111 (33,6) | 330 | 47 (9,6) | 488 | OR=4,76 (3,26; 6,94) | OR=2,28 (1,39; 3,74) | 7 (5; 13) | TAK |
| | | | | RD=0,39 (0,36; 0,43) | | | | | RD=0,24 (0,18; 0,30) | | | |
| GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | | | |

3.15. Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania TOC względem ADA

Analizę skuteczności tocilizumabu w porównaniu z adalimumabem przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego oraz porównania pośredniego.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność tocilizumabu w leczeniu chorych na RZS. Niemniej jednak należy pamiętać, iż wyniki pochodzą z badania, w którym uczestniczyli chorzy z ciężką aktywnością choroby, a chorzy w badaniu otrzymywali TOC lub ADA w monoterapii (chorych nie podawano leczenia skojarzonego csDMARD). Siłę interwencji uznano za wysoką.

Wyniki porównania pośredniego uzyskane w populacji chorych o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby również wskazują na wyższą skuteczność tocilizumabu względem adalimumabu. Świadczą o tym istotne statystycznie różnice w wynikach wskaźnika DAS28 (zmiana DAS28 w czasie 12 tygodni, częstość uzyskania klinicznej remisji oraz niskiej aktywności choroby w czasie 12 i 24 tygodni terapii).

3.16. Ocena skuteczności TOC na podstawie badań jednoramiennych

W ramach przedstawienia wszystkich dostępnych danych dla populacji chorych o umiarkowanej aktywności choroby (początkowy wynik wskaźnika DAS28 mieszczący się w granicach $>3,2$ i $\leq 5,1$) postanowiono zaprezentować również wyniki badań jednoramiennych: eksperymentalnego badania *Ruiz-Limon 2017* oraz obserwacyjnego badania *Wakabayashi 2011*. W badaniu *Ruiz-Limon 2017* średni wskaźnik DAS28 wynosił 4,25 (SD=0,18), natomiast w badaniu *Wakabayashi 2011* wskaźnik DAS28 był niewiele wyższy (4,6 (SD=1,4)), a dodatkowo w badaniu tym oceniano również wyniki w podgrupach chorych w podziale na początkową aktywność choroby. W związku z powyższym należy uznać wyniki obu badań za dodatkowe informacje do oceny skuteczności leczenia w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością RZS.

Na podstawie badań *Ruiz-Limon 2017* oraz *Wakabayashi 2011* oceniono skuteczność tocilizumabu dla wskaźnika DAS28 (zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych, częstość występowania zmian aktywności choroby wg wskaźnika DAS28).

Z badania *Wakabayashi 2011* nie przedstawiono pozostałych wyników, dla których nie zastosowano podziału na podgrupy pod względem aktywności choroby.

W badaniu *Ruiz-Limon 2017* terapia chorych obejmowała TOC s.c. w dawce 162 mg/tydzień w skojarzeniu z csDMARD. W badaniu *Wakabayashi 2011* chorzy otrzymywali TOC i.v. w dawce 8 mg podawany co 4 tygodnie i csDMARD. Z badania *Wakabayashi 2011* do niniejszej analizy włączono wyłącznie grupę chorych wcześniej nieleczonych anty-TNF.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.16.1. Wskaźnik DAS28

3.16.1.1. Zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych

W badaniu *Ruiz-Limon 2017* odnotowano istotną statystycznie zmianę wartości wskaźnika DAS28 w stosunku do wartości początkowej.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Zmiana średniej wartości wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych

| Badanie | Okres obserwacji | Wartość początkowa, średnia (SD) | N | Wartość końcowa, średnia (SD) | N | MD (SD) | IS |
|---|------------------|----------------------------------|----|-------------------------------|----|--------------|-----------------|
| Zmiana średniej wartości wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych | | | | | | | |
| <i>Ruiz-Limon 2017</i> | 24 tyg. | 4,25 (0,18) | 20 | 2,90 (0,42) | 20 | -1,35 (2,40) | TAK p=0,021* |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | |

*p-wartość podana przez autorów publikacji

3.16.1.2. Częstość występowania zmiany aktywności choroby wg wskaźnika DAS28

W badaniu *Wakabayashi 2011* na początku badania w grupie 46 chorych uczestniczyło 20 chorych (43,5%) z wyjściową umiarkowaną aktywnością choroby oraz 19 chorych (41,3%) z ciężką aktywnością choroby.

Po 12 tygodniach terapii kliniczną remisję osiągnęło ponad 65% chorych, a po 24 tygodniach terapii blisko 70% chorych. Po 12 i 24 tygodniach terapii chorzy z tej podgrupy uzyskali niższą aktywność choroby. Ponadto po 24 tygodniach terapii pozostał tylko jeden chory z wysoką aktywnością choroby (na początku badania w podgrupie chorych z wysoką aktywnością choroby znajdowało się 19 osób).

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Częstość występowania zmiany aktywności choroby wg wskaźnika DAS28

| Badanie | Podgrupa chorych | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | |
|--|--------------------------------------|------------------|-------------|----|
| | | | n (%) | N |
| Kliniczna remisja choroby (DAS28 <2,6) | | | | |
| <i>Wakabayashi 2011</i> | Chorzy wcześniej nieleczeni anti-TNF | Początek badania | 0 (0,0) | 46 |
| | | 12 tyg. | 30 (65,2) | |
| | | 24 tyg. | 32 (69,6) | |
| Niska aktywność choroby (DAS28 ≤3,2) | | | | |
| <i>Wakabayashi 2011</i> | Chorzy wcześniej nieleczeni anti-TNF | Początek badania | 7 (15,2) | 46 |
| | | 12 tyg. | 10 (21,7) | |
| | | 24 tyg. | 7 (15,2) | |
| Umiarkowana aktywność choroby (DAS28 >3,2 i ≤5,1) | | | | |
| <i>Wakabayashi 2011</i> | Chorzy wcześniej nieleczeni anti-TNF | Początek badania | 20 (43,5) | 46 |
| | | 12 tyg. | 5 (10,9) | |
| | | 24 tyg. | 6 (13,0) | |
| Wysoka aktywność choroby (DAS28 >5,1) | | | | |
| <i>Wakabayashi 2011</i> | Chorzy wcześniej nieleczeni anti-TNF | Początek badania | 19 (41,3) | 46 |
| | | 12 tyg. | 1 (2,2) | |
| | | 24 tyg. | 1 (2,2) | |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | |

3.17. Ocena bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD – porównanie bezpośrednie

Do oceny bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD włączono wysokiej jakości badania randomizowane:

- ⊕ badanie *Baek 2018*;

- ⊕ badanie *CHARISMA*;
- ⊕ badanie *LITHE*;
- ⊕ badanie *MEASURE*;
- ⊕ badanie *OPTION*;
- ⊕ badanie *ROSE*;
- ⊕ badanie *TOWARD*.

W powyższych badaniach uczestniczyli chorzy o umiarkowanej do ciężkiej aktywności RZS. Wyniki przedstawiono dla 20-tygodniowego okresu obserwacji (badanie *CHARISMA*), 24-tygodniowego okresu obserwacji (badania *Baek 2018*, *OPTION*, *MEASURE*, *ROSE*, *TOWARD*), oraz dla 52 tygodni (badanie *LITHE*).

W badaniu *OPTION* przedstawiono informację, że 1 chory zrandomizowany do grupy TOC 4 mg/kg otrzymywał TOC 8 mg/kg w czasie badania. Dane dla tego chorego zostały uwzględnione w grupie chorych TOC 4 mg/kg dla wyników ITT oraz w grupie TOC 8 mg/kg w wynikach dotyczących bezpieczeństwa.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych. W przypadku zbieżnych okresów obserwacji przeprowadzono metaanalizy wyników. Wykresy typu *forest-plot* przedstawiające wyniki metaanalizy przedstawiono w Załączniku 7.5.

3.17.1. Zgony

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej dla częstości występowania zgonów wykazały brak różnic pomiędzy grupami.

Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli..

Tabela 41.
Częstość występowania zgonu

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|-------------------------------|---|------------------|------------------------|------|------------------------|-----|------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| <i>Baek 2018</i> | Zgony ogółem | 24 tyg. | 0 (0,0) | 48 | 0 (0,0) | 51 | n/o | 0,0000 (-0,04; 0,04) | NIE |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | | | 3 (0,7) [#] | 409 | 0 (0,0) | 205 | 3,54 (0,18; 68,83) | 0,01 (-0,004; 0,02) | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 2 (0,2) [*] | 802 | 2 (0,5) [*] | 414 | 0,52 (0,07; 3,67) | -0,002 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 5 (0,4) | 1259 | 2 (0,3) | 670 | 1,12 (0,25; 5,02) | 0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <i>LITHE (Kremer 2011)</i> | | 52 tyg. | 4 (1,0) ^{**} | 399 | 2 (0,5) ^{***} | 392 | 1,97 (0,36; 10,84) | 0,005 (-0,01; 0,02) | NIE |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | Zgony prawdopodobnie związane z badanym lekiem | 24 tyg. | 2 (0,5) [^] | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,50 (0,24; 85,19) | 0,005 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <i>LITHE (Kremer 2011)</i> | | 52 tyg. | 1 (0,3) ^{^^^} | 399 | 1 (0,3) ^{^^^} | 392 | 0,98 (0,06; 15,76) | -0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

[#]2 zgony uznano za prawdopodobnie związane z badanym lekiem, natomiast 1 zgon uznano za niezwiązany z badanym lekiem (miażdżyca tętnic wieńcowych)

^{*}przyczyną zgonu w grupie badanej był udar krwotoczny oraz pozabiegowe powikłania po potrójnym pomostowaniu aortalno-wieńcowym, a w grupie kontrolnej zapalenie płuc i niedrożność jelit

^{**}przyczyną zgonu chorych były: krwotok mózgowy, zakażenie przewodu pokarmowego, odoskrzelowe zapalenie płuc i posocznica

^{***}przyczyną zgonu 1 chorego była zatorowość płucna, która wystąpiła podczas przyjmowania terapii ratunkowej (TOC 4 mg/kg+MET), zgon u drugiego chorego nastąpił z powodu ziarniniakowatości Wegenera

[^]przyczyną zgonów była posocznica (u 73-letniej kobiety rasy białej, pochodzenia hiszpańskiego, u której występowały liczne współistniejące schorzenia, stosującej wiele leków, w tym MTX, kumadynę, kwas foliowy i metoprolol, która otrzymała ostatnią dawkę TOC w dniu 10 czerwca 2008 r.; u chorej tej zdiagnozowano 30 czerwca zakażenie dróg moczowych, a 1 lipca zapalenie płuc; zgon nastąpił w wyniku wstrząsu septycznego w dniu 18 lipca) oraz udar krwotoczny (u 74-letniego mężczyzny rasy białej człowiek, u którego występowała jedyna choroba współistniejąca – niestrawność, który stosował liczne leki, tj. MTX, prednizon, lek Advil®, wapń, multiwitaminy, kwas foliowy, lek Prilosec® i ibuprofen, który otrzymał ostatnią dawkę TOC w dniu 8 lipca 2008 r.; zgon nastąpił 4 sierpnia wskutek udaru krwotocznego z leżącą u podstaw śródmiąższową chorobą płuc)

^przyczyną zgonu było zakażenie przewodu pokarmowego

^^przyczyną zgonu była zatorowość płucna

3.17.2. Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z lekiem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ogółem w czasie 20 i 24 tygodni.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|-------------|-----|-------------|-----|--------------------|---------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| <i>CHARISMA (Maini 2006)</i> | Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem ogółem | 20 tyg. | 4 (8,0) | 50 | 0 (0,0) | 49 | 7,71 (1,05; 56,45) | 0,08 (-0,003; 0,16) | NIE |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | | 24 tyg. | 6 (2,9) | 206 | 3 (1,5) | 204 | 2,01 (0,50; 8,15) | 0,01 (-0,01; 0,04) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.3. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem

Dane z badań randomizowanych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem wskazują na brak znamienne istotnych różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|--|--|------------------|------------------|---------|-------------|-----|--------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| CHARISMA (Maini 2006) | Zdarzenia niepożądane związane z lekiem ogółem | 20 tyg. | 14 (28,0) | 50 | 9 (18,4) | 49 | 1,73 (0,67; 4,47) | 0,10 (-0,07; 0,26) | n/d | NIE |
| Baek 2018 | | 24 tyg. | 33 (68,8)* | 48 | 15 (29,4)** | 51 | 5,28 (2,24; 12,45) | 0,39 (0,21; 0,57) | 2 (1; 4) | TAK |
| OPTION (Smolen 2008) | | | 96 (46,6) | 206 | 61 (29,9) | 204 | 2,05 (1,36; 3,07) | 0,17 (0,07; 0,26) | 5 (3; 14) | TAK |
| TOWARD (Genovese 2008) | | | 23 (2,9) | 802 | 6 (1,4) | 414 | 2,01 (0,81; 4,97) | 0,01 (-0,002; 0,03) | n/d | NIE |
| Wynik metaanalizy | | | 152 (14,4) | 1056 | 82 (12,3) | 669 | 2,37 (1,69; 3,32) | 0,18 (-0,11; 0,48) | n/d | NIE |
| Baek 2018 | | | Zakażenia ogółem | 24 tyg. | 16 (33,3)^ | 48 | 8 (15,7)^^ | 51 | 2,69 (1,02; 7,05) | 0,18 (0,01; 0,34) |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla MA dla – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

*łącznie 112 zdarzeń

**łącznie 27 zdarzeń

^łącznie 17 zdarzeń

^^łącznie 11 zdarzeń

3.17.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

3.17.4.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy TOC+csDMARD względem csDMARD w stosunku do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

.

Tabela 44.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|-----------------------------------|--|------------------|-----------------------|------|------------------------|-----|--------------------|---------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| CHARISMA (Maini 2006) | Ciężkie zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem | 20 tyg. | 7 (14,0) | 50 | 2 (4,1) | 49 | 3,83 (0,75; 19,43) | 0,10 (-0,01; 0,21) | NIE |
| OPTION (Smolen 2008) [@] | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | 24 tyg. | 13 (6,3)* | 206 | 12 (5,9)* | 204 | 1,08 (0,48; 2,42) | 0,004 (-0,04; 0,05) | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | | | 30 (7,3) | 409 | 11 (5,4) | 205 | 1,40 (0,68; 2,85) | 0,02 (-0,02; 0,06) | NIE |
| TOWARD (Genovese 2008) | | | 54 (6,7) [^] | 802 | 18 (4,3) ^{^^} | 414 | 1,59 (0,92; 2,75) | 0,02 (-0,002; 0,05) | NIE |
| Wynik metaanalizy | | | 97 (6,8) | 1417 | 41 (5,0) | 823 | 1,41 (0,96; 2,06) | 0,02 (-0,00; 0,04) | NIE |
| OPTION (Smolen 2008) | Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwe związane z leczeniem ogółem | 24 tyg. | 6 (2,9) [§] | 206 | 3 (1,5) [#] | 204 | 2,01 (0,50; 8,15) | 0,01 (-0,01; 0,04) | NIE |

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

[@]większość zdarzeń wystąpiła tylko jeden raz i tylko 11 z 41 ciężkich zdarzeń niepożądanych doprowadziło do przedterminowego zakończenia leczenia

*łącznie 14 zdarzeń

[^]łącznie 67 zdarzeń

^{^^}łącznie 20 zdarzeń

[§]odnotowano 7 zdarzeń u 6 chorych, w tym: zapalenie tkanki łącznej (tydzień 8., u 2 chorych), zapalenie płuc (tydzień 12.), ropień okołouchyłkowy (tydzień 1.), zakażenie górnych dróg oddechowych (tydzień 15.), udar naczyniowo-mózgowy (tydzień 20. u jednego z chorych z zapaleniem tkanki łącznej) i idiopatyczne zwłóknienie płuc (tydzień 13.; chorego szybko wyleczono po wdrożeniu odpowiedniej terapii)

[#]w tym: zakażenie dróg moczowych (tydzień 19.), dysfagia (zaburzenie siły i dźwięczności głosu; tydzień 24.) i rak kolczystokomórkowy skóry (tydzień 9.)

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

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych ogółem, jak również względem wszystkich zdarzeń analizowanych w ramach tej kategorii zaburzeń.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.

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

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+ csDMARD | | PLC+ csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|--------------|-----|--------------|-----|------------------------|--------------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | | | | | | |
| <i>OPTION</i> (Smolen 2008) | Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem | 24 tyg. | 0 (0,0) | 206 | 2 (1,0) | 204 | 0,13 (0,01; 2,14) | -0,01 (-0,03; 0,01) | NIE |
| <i>ROSE</i> (Yazici 2012) | | | 2 (0,5) | 409 | 3 (1,5) | 205 | 0,33 (0,05; 2,00) | -0,01 (-0,03; 0,01) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 2 (0,3) | 615 | 5 (1,2) | 409 | 0,28 (0,06; 1,30) | -0,01 (-0,02; 0,0005) | NIE |
| <i>ROSE</i> (Yazici 2012) | Złośliwy nowotwór oka | 24 tyg. | 1 (0,2)* | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,49 (0,07; 286,36) | 0,002 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <i>ROSE</i> (Yazici 2012) | Niezłośliwy tłuszczak kątnicy | 24 tyg. | 1 (0,2) | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,49 (0,07; 286,36) | 0,002 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <i>ROSE</i> (Yazici 2012) | Rak skóry niebędący czerniakiem | 24 tyg. | 0 (0,0) | 409 | 1 (0,5)** | 205 | 0,05 (0,001; 3,19) | 0,005 (-0,02; 0,01) | NIE |
| <i>ROSE</i> (Yazici 2012) | Chłoniak rozlany z dużych komórek B | 24 tyg. | 0 (0,0) | 409 | 1 (0,5) | 205 | 0,05 (0,001; 3,19) | 0,005 (-0,02; 0,01) | NIE |
| <i>ROSE</i> (Yazici 2012) | Rak nerkowokomórkowy | 24 tyg. | 0 (0,0) | 409 | 1 (0,5) | 205 | 0,05 (0,001; 3,19) | 0,005 (-0,02; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*prawostronna śródnaślónkowa neoplazja spojówki, rak *in situ*, zgłoszona w 146. dniu od pierwszej infuzji

**rak płaskokomórkowy lewego policzka *in situ*, wystąpił w dniu 116.

3.17.4.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Wykazano porównywalną częstość występowania ciężkich zakażeń ogółem pomiędzy analizowanymi grupami w czasie 20 tygodni. Z kolei dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie metaanaliza wyników wskazała na znamienne statystycznie wyższą częstość występowania tych zaburzeń w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

W odniesieniu do większości poszczególnych zdarzeń analizowanych w obrębie zakażeń i zarażeń pasożytniczych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy TOC+csDMARD a csDMARD.

Istotną statystycznie, wyższą częstość występowania w grupie badanej odnotowano tylko w stosunku do ciężkiego zapalenia tkanki łącznej.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 46.
Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|----------------------|------|-----------------------|-----|---------------------|--------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | | | | | | |
| <i>CHARISMA (Maini 2006)</i> | Ciężkie zakażenia ogółem (TEAE) | 20 tyg. | 3 (6,0) | 50 | 0 (0,0) | 49 | 7,55 (0,77; 74,29) | 0,06 (-0,01; 0,13) | n/d | NIE |
| <i>Baek 2018</i> | Ciężkie zakażenia ogółem | 24 tyg. | 4 (8,3) [§] | 48 | 1 (2,0) ^{§§} | 51 | 4,55 (0,49; 42,21) | 0,06 (-0,02; 0,15) | n/d | NIE |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | | | 12 (2,9) | 409 | 1 (0,5) | 205 | 6,17 (0,80; 47,75) | 0,02 (0,01; 0,04) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 22 (2,7)* | 802 | 8 (1,9)** | 414 | 1,43 (0,63; 3,24) | 0,01 (-0,01; 0,03) | n/d | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 38 (3,0) | 1259 | 10 (1,5) | 670 | 2,15 (1,06; 4,33) | 0,02 (0,002; 0,03) | 5 (33; 500) | TAK |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem | 24 tyg. | 6 (2,9)*** | 206 | 2 (1,0) | 204 | 3,03 (0,60; 15,19) | 0,02 (-0,01; 0,05) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 22 (2,7) | 802 | 8 (1,9) | 414 | 1,43 (0,63; 3,24) | 0,01 (-0,01; 0,03) | n/d | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 28 | 1008 | 10 | 618 | 1,69 (0,81; 3,49) | 0,01 (-0,00; 0,03) | n/d | NIE |
| <i>CHARISMA (Maini 2006)</i> | Zapalenie stawów spowodowane zakażeniem (TEAE) | 20 tyg. | 1 (2,0) | 50 | 0 (0,0) | 49 | 7,24 (0,14; 365,08) | 0,02 (-0,03; 0,07) | n/d | NIE |
| | Posocznica (TEAE) | | 2 (4,0) [#] | 50 | 0 (0,0) | 49 | 7,39 (0,46; 119,89) | 0,04 (-0,03; 0,11) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------------|------|-------------|-----|---------------------|----------------------|-----------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| ROSE (Yazici 2012) | Zapalenie tkanki łącznej | 24 tyg. | 3 (0,7) | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,51 (0,41; 49,88) | 0,01 (-0,004; 0,02) | n/d | NIE |
| TOWARD (Genovese 2008) | | | 5 (0,6) | 802 | 0 (0,0) | 414 | 4,58 (0,72; 29,20) | 0,01 (-0,0004; 0,01) | n/d | NIE |
| Wynik metaanalizy | | | 8 (0,7) | 1211 | 0 (0,0) | 619 | 4,55 (1,05; 19,75) | 0,01 (0,001; 0,01) | 100 (100; 1000) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | Zapalenie płuc | 24 tyg. | 3 (0,7) | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,51 (0,41; 49,88) | 0,01 (-0,004; 0,02) | n/d | NIE |
| TOWARD (Genovese 2008) | | | 3 (0,4) | 802 | 2 (0,5) | 414 | 0,77 (0,13; 4,65) | 0,001 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| Wynik metaanalizy | | | 6 (0,5) | 1211 | 2 (0,3) | 619 | 1,33 (0,31; 5,74) | 0,002 (-0,004; 0,01) | n/d | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | Posocznica układu moczowego | 24 tyg. | 1 (0,2) | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,49 (0,07; 286,36) | 0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | Odmiedniczkowe zapalenie nerek | 24 tyg. | 1 (0,2) | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,49 (0,07; 286,36) | 0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | Zakażenie gronkowcowe | 24 tyg. | 1 (0,2) | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,49 (0,07; 286,36) | 0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | Ropień odbytniczy | 24 tyg. | 1 (0,2) | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,49 (0,07; 286,36) | 0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | Wstrząs septyczny | 24 tyg. | 1 (0,2) ^{##} | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,49 (0,07; 286,36) | 0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | Zakażenie dróg moczowych | 24 tyg. | 1 (0,2) ^{##} | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,49 (0,07; 286,36) | 0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|------------------------|-----|-------------|-----|---------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| ROSE (Yazici 2012) | Posocznica wywołana przez <i>Enterobacter</i> | 24 tyg. | 1 (0,2) ^{##} | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,49 (0,07; 286,36) | 0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | Wirusowe zapalenie żołądka i jelit | 24 tyg. | 1 (0,2) | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,49 (0,07; 286,36) | 0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | Zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas</i> | 24 tyg. | 0 (0,0) | 409 | 1 (0,5) | 205 | 0,05 (0,001; 3,19) | 0,005 (-0,02; 0,01) | n/d | NIE |
| TOWARD (Genovese 2008) | Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> | 24 tyg. | 3 (0,4) | 802 | 0 (0,0) | 414 | 4,57 (0,42; 49,83) | 0,004 (-0,002; 0,01) | n/d | NIE |
| LITHE (Kremer 2011) | Zakażenia oportunistyczne | 52 tyg. | 1 (0,3) ^{###} | 399 | 0 (0,0) | 392 | 7,26 (0,14; 365,96) | 0,003 (-0,004; 0,01) | n/d | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

[§]łącznie 5 zdarzeń

^{§§}łącznie 1 zdarzenie

*łącznie 23 zdarzenia

**łącznie 8 zdarzeń

***w tym 8 zdarzeń uznano za ciężkie zakażenia prawdopodobnie lub możliwe związane z leczeniem ogółem

[#]u jednego chorego posocznica rozwinęła się po zranieniu skóry i zakażeniu rany przez *Staphylococcus aureus*. U drugiego chorego rozpoznano posocznice, ale nie stwierdzono objawów ogniskowego zakażenia, nie wyizolowano również organizmów chorobotwórczych z posiewu krwi i podejrzewano zapalenie miedniczek nerkowych. U chorego stwierdzono w wywiadzie posocznice wywołaną przez paciorkowce będącą następstwem ropnia zęba (10 miesięcy przed badaniem);

^{##}zdarzenia wystąpiły u tego samego chorego

^{###}u chorego stwierdzono zapalenie kości i szpiku wywołane przez *Candida*

3.17.4.4. Zaburzenia układu immunologicznego

Na podstawie wyników uzyskanych dla częstości występowania ciężkich zaburzeń układu immunologicznego nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w odniesieniu do zaburzeń ogółem, jak poszczególnych zaburzeń poddanych analizie.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu immunologicznego

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-------------|-----|-------------|-----|---------------------------|--------------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | | | | | |
| <i>OPTION</i> (Smolen 2008) | Zaburzenia układu immunologicznego ogółem | 24 tyg. | 0 (0,0) | 206 | 0 (0,0) | 204 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <i>CHARISMA</i> (Maini 2006) | Reakcja anafilaktyczna / wstrząs anafilaktyczny (TEAE) | 20 tyg. | 0 (0,0) | 50 | 0 (0,0) | 49 | n/o | 0,00 (-0,04; 0,04) | NIE |
| <i>CHARISMA</i> (Maini 2006) | Reakcja nadwrażliwości (TEAE) | 20 tyg. | 1 (2,0) | 50 | 0 (0,0) | 49 | 7,24 (0,14; 365,08) | 0,02 (-0,03; 0,07) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.5. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TOC+csDMARD i grupą kontrolną odnotowano w stosunku do częstości występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem w czasie 24 tygodni.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+ csDMARD | | PLC+ csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|--------------|-----|--------------|-----|-------------|--------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem | 24 tyg. | 0 (0,0) | 206 | 0 (0,0) | 204 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.6. Zaburzenia układu nerwowego

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+ csDMARD | | PLC+ csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|--------------|------|--------------|-----|--------------------|-----------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia układu nerwowego ogółem | 24 tyg. | 1 (0,5) | 206 | 1 (0,5) | 204 | 0,99 (0,06; 15,94) | -0,0000 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 6 (0,7) | 802 | 2 (0,5) | 414 | 1,55 (0,31; 7,73) | 0,003 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 7 (0,7) | 1008 | 3 (0,5) | 618 | 1,40 (0,35; 5,53) | 0,004 (-0,01; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.7. Zaburzenia ucha i błędnika

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości występowania ciężkich zaburzeń ucha i błędnika.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha i błędnika

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+ csDMARD | | PLC+ csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|-----------------------------------|------------------|--------------|-----|--------------|-----|-------------------|---------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia ucha i błędnika | 24 tyg. | 0 (0,0) | 206 | 2 (1,0) | 204 | 0,13 (0,01; 2,14) | -0,01 (-0,03; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.8. Zaburzenia serca

Wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy TOC+csDMARD a grupą kontrolną w stosunku do częstości występowania ciężkich zaburzeń serca ogółem.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--------------------------------|------------------|-------------|------|-------------|-----|--------------------|---------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia serca | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia serca ogółem | 24 tyg. | 1 (0,5) | 206 | 1 (0,5) | 204 | 0,99 (0,06; 15,94) | -0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 3 (0,4) | 802 | 1 (0,2) | 414 | 1,55 (0,16; 14,95) | 0,001 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 4 (0,4) | 1008 | 2 (0,3) | 618 | 1,31 (0,23; 7,41) | 0,00 (-0,00; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.9. Zaburzenia naczyniowe

Wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami co do częstości występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych.

Dane zestawiono w poniższej tabeli

Tabela 52.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+ csDMARD | | PLC+ csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|-------------------------------------|------------------|--------------|-----|--------------|-----|-------------|--------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia naczyniowe ogółem | 24 tyg. | 0 (0,0) | 206 | 0 (0,0) | 204 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.10. Zaburzenia żołądka i jelit

Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+ csDMARD | | PLC+ csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|--------------|------|--------------|-----|--------------------|----------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia żołądka i jelit ogółem | 24 tyg. | 2 (1,0) | 206 | 1 (0,5) | 204 | 1,99 (0,18; 22,12) | 0,005 (-0,01; 0,02) | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 9 (1,1) | 802 | 1 (0,2) | 414 | 4,69 (0,59; 37,12) | 0,01 (0,0001; 0,02) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 11 (1,1) | 1008 | 2 (0,3) | 618 | 3,52 (0,75; 16,50) | 0,01 (-0,0001; 0,02) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.11. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Metaanaliza wyników badań wykazała, że częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych ogółem jest porównywalna pomiędzy grupami. Nie wykazano bowiem znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|-------------|------|-------------|-----|--------------------|-----------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe ogółem | 24 tyg. | 2 (1,0) | 206 | 1 (0,5) | 204 | 1,99 (0,18; 22,12) | 0,005 (-0,01; 0,02) | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 2 (0,2) | 802 | 3 (0,7) | 414 | 0,34 (0,06; 2,06) | -0,005 (-0,01; 0,004) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 4 (0,4) | 1008 | 4 (0,6) | 618 | 0,67 (0,17; 2,63) | -0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.12. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych ogółem.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-------------|-----|-------------|-----|--------------------|----------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | | | | | | |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem | 24 tyg. | 3 (0,4) | 802 | 0 (0,0) | 414 | 4,57 (0,42; 49,83) | 0,004 (-0,002; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.13. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TOC+csDMARD i grupą kontrolną odnotowano w stosunku do częstości występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem w czasie 24 tygodni.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+ csDMARD | | PLC+ csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|--------------|-----|--------------|-----|---------------------|---------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem | 24 tyg. | 1 (0,5) | 206 | 0 (0,0) | 204 | 7,32 (0,15; 368,80) | 0,005 (-0,01; 0,02) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.14. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Na podstawie wyników badania *OPTION* wykazano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+ csDMARD | | PLC+ csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|--------------|-----|--------------|-----|--------------------|---------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem | 24 tyg. | 1 (0,5) | 206 | 1 (0,5) | 204 | 0,99 (0,06; 15,94) | -0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.15. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+ csDMARD | | PLC+ csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|--------------|-----|--------------|-----|-------------------|---------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscach podania | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem | 24 tyg. | 0 (0,0) | 206 | 2 (1,0) | 204 | 0,20 (0,01; 4,11) | -0,01 (-0,03; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.16. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 59.

Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|-------------|-----|-------------|-----|--------------------|-----------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem | 24 tyg. | 0 (0,0) | 206 | 1 (0,5) | 204 | 7,39 (0,76; 71,44) | 0,01 (-0,004; 0,03) | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | Urazy i zatrucia ogółem | 24 tyg. | 7 (0,9) | 802 | 0 (0,0) | 414 | 0,05 (0,003; 0,99) | -0,004 (-0,01; 0,003) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.4.17. Procedury medyczne i chirurgiczne

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń dotyczących procedur medycznych i chirurgicznych ogółem, analizowanych w ramach ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.

Częstość występowania zaburzeń dot. procedur medycznych i chirurgicznych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-------------|-----|-------------|-----|-------------|--------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Procedury medyczne i chirurgiczne | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia dot. procedur medycznych i chirurgicznych ogółem | 24 tyg. | 0 (0,0) | 206 | 0 (0,0) | 204 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.5. Zdarzenia niepożądane

3.17.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W wyniku analiz statystycznych opracowanych w celu oceny różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem stwierdzono brak różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do

częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 20 tygodni. Autorzy badania *CHARISMA* wskazali ponadto, iż większość zdarzeń charakteryzowała się nasileniem łagodnym do umiarkowanego.

Stwierdzono natomiast istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie badanej w czasie 24 tygodni. Istotnym jest, że analiza częstości występowania zdarzeń o ciężkim nasileniu wykazała, że występowały one stosunkowo rzadko w obydwu grupach a różnica nie była znamienne statystycznie.

Znamiennie statystycznie częściej występowały natomiast w grupie badanej zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki leku / zaprzestania stosowania leku.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|-------------------------------------|--|------------------|-------------------------|------|--------------------------|-----|--------------------|--------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem | | | | | | | | | | |
| <i>CHARISMA (Maini 2006)</i> | Zdarzenie niepożądane (TEAE) ogółem | 20 tyg. | 27 (54,0) [@] | 50 | 23 (46,9) [@] | 49 | 1,33 (0,60; 2,92) | 0,07 (-0,13; 0,27) | n/d | NIE |
| <i>Baek 2018</i> | Zdarzenia niepożądane ogółem | 24 tyg. | 43 (89,6) [*] | 48 | 31 (60,8) ^{**} | 51 | 5,55 (1,88; 16,39) | 0,29 (0,13; 0,45) | 3 (2; 7) | TAK |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | | | 143 (69,4) | 206 | 129 (63,2) | 204 | 1,32 (0,88; 1,99) | 0,06 (-0,03; 0,15) | n/d | NIE |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | | | 290 (70,9) | 409 | 122 (59,5) | 205 | 1,66 (1,17; 2,36) | 0,11 (0,03; 0,19) | 9 (5; 33) | TAK |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 584 (72,8) [^] | 802 | 253 (61,1) ^{^^} | 414 | 1,70 (1,33; 2,19) | 0,12 (0,06; 0,17) | 8 (5; 16) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 1060 (72,4) | 1465 | 535 (61,2) | 874 | 1,67 (1,40; 2,00) | 0,11 (0,07; 0,15) | 9 (6; 14) | TAK |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu | 24 tyg. | 35 (8,6) | 409 | 13 (6,3) | 205 | 1,38 (0,71; 2,67) | 0,02 (-0,02; 0,07) | n/d | NIE |
| <i>CHARISMA (Maini 2006)</i> | Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania | 20 tyg. | 6 (12,0) | 50 | 4 (8,2) | 49 | 1,53 (0,41; 5,81) | 0,04 (-0,08; 0,16) | n/d | NIE |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania | 24 tyg. | 12 (5,9) [#] | 205 | 8 (3,9) ^{##} | 204 | 1,52 (0,61; 3,81) | 0,02 (-0,02; 0,06) | n/d | NIE |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | | | 27 (6,6) ^{###} | 409 | 8 (3,9) | 205 | 1,74 (0,78; 3,90) | 0,03 (-0,01; 0,06) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-----------------------|------|-----------------------|-----|-------------------|---------------------|---------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| TOWARD (Genovese 2008) | | | 31 (3,9) [§] | 802 | 8 (1,9) ^{§§} | 414 | 2,04 (0,93; 4,48) | 0,02 (0,0005; 0,04) | 50 (25; 2000) | TAK |
| Wynik metaanalizy | | | 70 (4,9) | 1416 | 24 (2,9) | 823 | 1,79 (1,11; 2,89) | 0,02 (0,01; 0,04) | 50 (25; 100) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki leku / zaprzestania stosowania leku | 24 tyg. | 53 (13,0) | 409 | 12 (5,9) | 205 | 2,39 (1,25; 4,59) | 0,07 (0,03; 0,12) | 14 (8; 33) | TAK |
| TOWARD (Genovese 2008) | Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki leku | 24 tyg. | 111 (13,8) | 802 | 30 (7,2) | 414 | 2,06 (1,35; 3,14) | 0,07 (0,03; 0,10) | 14 (10; 33) | TAK |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

@ponad 90% zdarzeń niepożądanych miało łagodne lub umiarkowane nasilenie

*łącznie 166 zdarzeń

**łącznie 66 zdarzeń

^w tym u 73% chorych przyjmujących TOC i MTX, 76% chorych przyjmujących dwa różne csDMARD oraz u 67% chorych przyjmujących leflunomid

^^w tym u 61% chorych przyjmujących TOC i MTX, 69% chorych przyjmujących dwa różne csDMARD oraz u 47% chorych przyjmujących leflunomid

#w tym m.in. z powodów tj.: ciężkie zakażenie (2 chorych), nieprawidłowe parametry funkcji wątrobowych (7 chorych), wzrost aktywności AIAT, reakcja nadwrażliwości (1 chory)

##w tym m.in. z powodów tj.: ciężkie zakażenie (1 chory), nieprawidłowe parametry funkcji wątrobowych (1 chory), wzrost aktywności AIAT >5-krotność GGN

###w tym m.in.: zapalenie tkanki łącznej, (2 chorych), zakażenie gronkowcem (2 chorych), nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (2 chorych)

§w tym z powodu następujących zdarzeń: gronkowcowe zapalenie tkanki łącznej, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, niezagrażająca życiu reakcja analifilaktyczna, ciężka nadwrażliwość u kolejnego chorego, zwiększona aktywność AIAT (1 chory), zwiększone stężenie bilirubiny bez równoczesnego wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych (2 chorych)

§§w tym 2 przypadki zapalenia płuc

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

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnotowano dla częstości występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych ogółem, jak również w wyniku analiz przeprowadzonych dla poszczególnych punktów końcowych analizowanych w ramach tej kategorii zaburzeń.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.

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

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-------------|-----|-------------|-----|------------------------|--------------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | | | | | | |
| ROSE (Yazici 2012) | Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem* | 24 tyg. | 4 (1,0) | 409 | 3 (1,5) | 205 | 0,67 (0,15; 3,00) | -0,005 (-0,02; 0,01) | NIE |
| | Rak podstawnocomórkowy skóry | | 1 (0,2) | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,49 (0,07; 286,36) | 0,002 (-0,01; 0,01) | NIE |
| | Nowotwór skóry | | 1 (0,2) | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,49 (0,07; 286,36) | 0,002 (-0,01; 0,01) | NIE |
| LITHE (Kremer 2011) | Lite nowotwory złośliwe ogółem | 52 tyg. | 1 (0,3) | 399 | 1 (0,3) | 392 | 0,98 (0,06; 15,76) | -0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| | Rak macicy | 52 tyg. | 1 (0,3) | 399 | 0 (0,0) | 392 | 7,26 (0,14; 365,96) | 0,003 (-0,004; 0,01) | NIE |
| | Rak piersi | 52 tyg. | 0 (0,0) | 399 | 1 (0,3) | 392 | 0,13 (0,00; 6,70) | -0,003 (-0,01; 0,004) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*w tym u 2 chorych z grupy badanej i u 3 chorych z grupy kontrolnej zaliczone do ciężkich zdarzeń niepożądanych

3.17.5.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Wykazano znamienne statystycznie wyższą częstość występowania zakażeń ogółem w grupie badanej w czasie 24 tygodni w porównaniu z grupą kontrolną. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi w odniesieniu do pozostałych zaburzeń analizowanych w ramach tej kategorii.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-------------|------|-------------|-----|-------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | | | | | | |
| <i>Baek 2018</i> | Zakażenia ogółem | 24 tyg. | 20 (41,7)* | 48 | 12 (23,5)** | 51 | 2,32 (0,98; 5,51) | 0,18 (-0,0003; 0,36) | n/d | NIE |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | | | 66 (32,0) | 206 | 56 (27,4) | 204 | 1,25 (0,81; 1,90) | 0,05 (-0,04; 0,13) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)*</i> | | | 300 (37,4) | 802 | 131 (31,6) | 414 | 1,29 (1,00; 1,66) | 0,06 (0,002; 0,11) | 16 (9; 500) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 386 (36,6) | 1056 | 199 (29,7) | 669 | 1,33 (1,07; 1,63) | 0,06 (0,02; 0,11) | 16 (9; 50) | TAK |
| <i>CHARISMA (Maini 2006)</i> | Zakażenia oportunistyczne (TEAE) | 20 tyg. | 0 (0,0) | 50 | 0 (0,0) | 49 | n/o | 0,00 (-0,04; 0,04) | n/d | NIE |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | Zakażenia oportunistyczne | 24 tyg. | 0 (0,0) | 409 | 0 (0,0) | 205 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| <i>CHARISMA (Maini 2006)</i> | Nawrót gruźlicy (TEAE) | 20 tyg. | 0 (0,0) | 50 | 0 (0,0) | 49 | n/o | 0,00 (-0,04; 0,04) | n/d | NIE |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | Gruźlica | 24 tyg. | 0 (0,0) | 409 | 0 (0,0) | 205 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 0 (0,0) | 802 | 0 (0,0) | 414 | n/o | 0,00 (-0,00; 0,00) | n/d | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 0 (0,0) | 1211 | 0 (0,0) | 619 | n/o | 0,00 (-0,00; 0,00) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|-------------------------------------|------------------------------------|------------------|-------------------------|---------|-------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| LITHE (Kremer 2011) | | 52 tyg. | 0 (0,0) | 399 | 0 (0,0) | 392 | n/o | 0,00 (-0,00; 0,00) | n/d | NIE |
| MEASURE (McInnes 2015) | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 24 tyg. | 8 (11,4) | 70 | 6 (9,7) | 62 ^{##} | 1,20 (0,39; 3,69) | 0,02 (-0,09; 0,12) | n/d | NIE |
| OPTION (Smolen 2008) | | | 17 (8,2) | 206 | 13 (6,4) | 204 | 1,32 (0,62; 2,80) | 0,02 (-0,03; 0,07) | n/d | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | | | 31 (7,6) | 409 | 10 (4,9) | 205 | 1,60 (0,77; 3,33) | 0,03 (-0,01; 0,07) | n/d | NIE |
| TOWARD (Genovese 2008) [#] | | | 72 (9,0) | 802 | 29 (7,0) | 414 | 1,31 (0,84; 2,05) | 0,02 (-0,01; 0,05) | n/d | NIE |
| Wynik metaanalizy | | | 128 (8,6) | 1487 | 58 (6,6) | 885 | 1,36 (0,98; 1,88) | 0,02 (-0,00; 0,04) | n/d | NIE |
| MEASURE (McInnes 2015) | | | Zapalenie nosogardzieli | 24 tyg. | 5 (7,1) | 70 | 0 (0,0) | 62 ^{##} | 6,99 (1,18; 41,63) | 0,07 (0,01; 0,14) |
| OPTION (Smolen 2008) | 12 (5,8) | 206 | | | 10 (4,9) | 204 | 1,20 (0,51; 2,84) | 0,01 (-0,03; 0,05) | n/d | NIE |
| Wynik metaanalizy | 17 (6,2) | 276 | | | 10 (3,8) | 266 | 2,29 (0,31; 17,00) | 0,04 (-0,03; 0,10) | n/d | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | Zakażenie dróg moczowych | 24 tyg. | 24 (5,9) | 409 | 11 (5,4) | 205 | 1,10 (0,53; 2,29) | 0,01 (-0,03; 0,04) | n/d | NIE |
| MEASURE (McInnes 2015) | Zapalenie zatok | 24 tyg. | 4 (5,7) | 70 | 1 (1,6) | 62 ^{##} | 3,70 (0,40; 34,00) | 0,04 (-0,02; 0,10) | n/d | NIE |
| TOWARD (Genovese 2008) | Inne zakażenia układu oddechowego | 24 tyg. | 96 (12,0) | 802 | 41 (9,9) | 414 | 1,24 (0,84; 1,82) | 0,02 (-0,02; 0,06) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|--|--|------------------|------------------------|-----|-------------|-----|---------------------|-----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| TOWARD (Genovese 2008) | Zakażenia skóry i tkanki podskórnej | 24 tyg. | 40 (5,0) | 802 | 24 (3,0) | 414 | 0,85 (0,51; 1,44) | -0,01 (-0,04; 0,02) | n/d | NIE |
| TOWARD (Genovese 2008) | Bezobjawowe zakażenie <i>Mycobacterium aviumintracellulare</i> | 24 tyg. | 1 (0,1) ^{###} | 802 | 0 (0,0) | 414 | 4,55 (0,07; 284,96) | 0,001 (-0,003; 0,01) | n/d | NIE |
| LITHE (Kremer 2011) | Zapalenie płuc / oskrzeli | 52 tyg. | 2 (0,5) | 399 | 2 (0,5) | 392 | 0,98 (0,14; 7,01) | -0,0001 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| | Wirusowe zapalenie żołądka i jelit | | 0 (0,0) | 399 | 0 (0,0) | 392 | n/o | 0,00 (-0,00; 0,00) | n/d | NIE |
| LITHE (Kremer 2011) | Zakażenie <i>Mycobacterium</i> | 52 tyg. | 0 (0,0) | 399 | 0 (0,0) | 392 | n/o | 0,00 (-0,00; 0,00) | n/d | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla MA dla zapalenia nosogardzieli – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

*łącznie 23 zdarzenia

**łącznie 15 zdarzeń

#większość chorych, u których wystąpiło zakażenie, kontynuowali leczenie bez wystąpienia nawrotu

###jeden chory zrandomizowany do grupy PLC+csDMARD w rzeczywistości otrzymał jedną dawkę TOC i w związku z tym w ramach analizy bezpieczeństwa włączony został do grupy TOC+csDMARD

####stwierdzono 1 przypadek bezobjawowego zakażenia *Mycobacterium aviumintracellulare*, które wystąpiło u chorego z grupy badanej, u którego w wywiadzie stwierdzono wystąpienie choroby refluksowej żołądka i przełyku

3.17.5.4. Zaburzenia układu immunologicznego

Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania RZS, traktowanego jako zdarzenie niepożądane w czasie 24 tygodni.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+ csDMARD | | PLC+ csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---------------------------------------|------------------|--------------|----|--------------|-----|-------------------|---------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | | | | | |
| <i>MEASURE (McInnes 2015)</i> | Reumatoidalne zapalenie stawów | 24 tyg. | 4 (5,7) | 70 | 6 (9,7) | 62* | 0,57 (0,15; 2,11) | -0,04 (-0,13; 0,05) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*jeden chory zrandomizowany do grupy PLC+csDMARD w rzeczywistości otrzymał jedną dawkę TOC i w związku z tym w ramach analizy bezpieczeństwa włączony został do grupy TOC+csDMARD

3.17.5.5. Zaburzenia układu nerwowego

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami względem częstości występowania zaburzeń układu nerwowego ogółem. Stwierdzono natomiast, że ból głowy występuje istotnie statystycznie częściej wśród chorych z grupy badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-------------|------|-------------|-----|--------------------|--------------------|---------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia układu nerwowego ogółem | 24 tyg. | 31 (15,0) | 206 | 26 (12,7) | 204 | 1,21 (0,69; 2,13) | 0,02 (-0,04; 0,09) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 93 (11,6) | 802 | 36 (8,7) | 414 | 1,38 (0,92; 2,06) | 0,03 (-0,01; 0,06) | n/d | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 124 (12,3) | 1008 | 62 (10,0) | 618 | 1,32 (0,95; 1,83) | 0,03 (-0,00; 0,06) | n/d | NIE |
| <i>MEASURE (McInnes 2015)</i> | Ból głowy | 24 tyg. | 4 (5,7) | 70 | 0 (0,0) | 62* | 6,89 (0,95; 50,22) | 0,06 (-0,00; 0,12) | n/d | NIE |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | | | 14 (6,8) | 206 | 9 (4,4) | 204 | 1,58 (0,67; 3,74) | 0,02 (-0,02; 0,07) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD (Genowefę 2008)</i> | | | 48 (6,0) | 802 | 17 (4,1) | 414 | 1,49 (0,84; 2,62) | 0,02 (-0,01; 0,04) | n/d | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 66 (6,5) | 1008 | 26 (4,2) | 618 | 1,63 (1,02; 2,59) | 0,02 (0,001; 0,04) | 50 (25; 1000) | TAK |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

*jeden chory zrandomizowany do grupy PLC+csDMARD w rzeczywistości otrzymał jedną dawkę TOC i w związku z tym w ramach analizy bezpieczeństwa włączony został do grupy TOC+csDMARD

3.17.5.6. Zaburzenia psychiczne

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami wykazano w stosunku do częstości występowania zaburzeń psychicznych.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|-----------------|------------------|-------------|----|-------------|-----|----------------------|-------------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| <i>MEASURE (McInnes 2015)</i> | Depresja | 24 tyg. | 0 (0,0) | 70 | 4 (6,5) | 62* | 0,11 (0,02; 0,82) | -0,06 (-0,13; 0,002) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*jeden chory zrandomizowany do grupy PLC+csDMARD w rzeczywistości otrzymał jedną dawkę TOC i w związku z tym w ramach analizy bezpieczeństwa włączony został do grupy TOC+csDMARD

3.17.5.7. Zaburzenia naczyniowe

Wyniki wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zaburzeń naczyniowych ogółem, jak również poszczególnych zaburzeń analizowanych w ramach tej kategorii.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67.
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------|-------------|------|-------------|-----|----------------------|------------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia naczyniowe ogółem | 24 tyg. | 12 (5,8) | 206 | 10 (4,9) | 204 | 1,20 (0,51; 2,84) | 0,01 (-0,03; 0,05) | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 54 (6,7) | 802 | 21 (5,1) | 414 | 1,35 (0,80; 2,27) | 0,02 (-0,01; 0,04) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 66 (6,5) | 1008 | 31 (5,0) | 618 | 1,31 (0,84; 2,04) | 0,01 (-0,01; 0,04) | NIE |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Nadciśnienie | 24 tyg. | 8 (3,9) | 206 | 9 (4,4) | 204 | 0,88 (0,33; 2,32) | -0,01 (-0,04; 0,03) | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|-------------|------|-------------|-----|--------------------|---------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 40 (5,0) | 802 | 12 (2,9) | 414 | 1,76 (0,91; 3,39) | 0,02 (-0,001; 0,04) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 48 (4,8) | 1008 | 21 (3,4) | 618 | 1,44 (0,84; 2,45) | 0,01 (-0,01; 0,03) | NIE |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Nadciśnienie, które wystąpiło 24 godz. po infuzji | 24 tyg. | 1 (0,5) | 206 | 1 (0,5) | 204 | 0,99 (0,06; 15,94) | -0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.5.8. Zaburzenia żołądka i jelit

Wykazano, że zaburzenia żołądka i jelit ogółem odnotowywano ze znamiennej statystycznie wyższą częstością w grupie badanej. Wyższą częstość występowania stwierdzono także dla owrzodzenia w jamie ustnej, bólu w górnej części brzucha, zapalenia jamy ustnej oraz zdarzeń w górnym odcinku układu pokarmowego sugerującym zapalenie żołądka, nieżyt żołądka oraz wrzody.

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania m.in. biegunki, ale również w przypadku większości pozostałych zaburzeń analizowanych w ramach tej kategorii.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|-----------------------------------|--|------------------|-------------|------|-------------|-----|--------------------|---------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | | | | | | |
| <i>OPTION</i> (Smolen 2008) | Zaburzenia żołądka i jelit ogółem | 24 tyg. | 48 (23,3) | 206 | 44 (21,6) | 204 | 1,10 (0,69; 1,76) | 0,02 (-0,06; 0,10) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD</i> (Genovese 2008) | | | 167 (20,8) | 802 | 61 (14,7) | 414 | 1,52 (1,10; 2,10) | 0,06 (0,02; 0,11) | 16 (9; 50) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 215 (21,3) | 1008 | 105 (17,0) | 618 | 1,38 (1,06; 1,79) | 0,05 (0,01; 0,09) | 20 (11; 100) | TAK |
| <i>MEASURE</i> (McInnes 2015) | Owrzodzenia w jamie ustnej | 24 tyg. | 4 (5,7) | 70 | 0 (0,0) | 62* | 6,89 (0,95; 50,22) | 0,06 (-0,004; 0,12) | n/d | NIE |
| <i>OPTION</i> (Smolen 2008) | | | 5 (2,4) | 206 | 1 (0,5) | 204 | 5,05 (0,58; 43,61) | 0,02 (-0,004; 0,04) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD</i> (Genovese 2008) | | | 16 (2,0) | 802 | 4 (1,0) | 414 | 2,09 (0,69; 6,28) | 0,01 (-0,003; 0,02) | n/d | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 25 (2,3) | 1078 | 5 (0,7) | 680 | 3,00 (1,20; 7,52) | 0,02 (0,005; 0,03) | 50 (34; 200) | TAK |
| <i>MEASURE</i> (McInnes 2015) | Biegunka | 24 tyg. | 9 (12,9) | 70 | 2 (3,2) | 62* | 4,43 (0,92; 21,34) | 0,10 (0,01; 0,19) | 10 (5; 100) | TAK |
| <i>ROSE</i> (Yazici 2012) | | | 25 (6,1) | 409 | 10 (4,9) | 205 | 1,27 (0,60; 2,70) | 0,01 (-0,03; 0,05) | n/d | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 34 (7,1) | 479 | 12 (4,5) | 267 | 1,68 (0,86; 3,28) | 0,04 (-0,04; 0,12) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|-------------------------------|---|------------------|-------------|-----|-------------|-----|--------------------|---------------------|---------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Nudności, które wystąpiły 24 godz. po infuzji | 24 tyg. | 1 (0,5) | 206 | 1 (0,5) | 204 | 0,99 (0,06; 15,94) | -0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | Nudności | 24 tyg. | 32 (4,0) | 802 | 12 (2,9) | 414 | 1,39 (0,71; 2,73) | 0,01 (-0,01; 0,03) | n/d | NIE |
| <i>MEASURE (McInnes 2015)</i> | Ból jamy ustnej i gardła | 24 tyg. | 6 (8,6) | 70 | 1 (1,6) | 62* | 5,72 (0,67; 48,89) | 0,07 (-0,00; 0,14) | n/d | NIE |
| | Zapalenie błony śluzowej żołądka | | 5 (7,1) | 70 | 0 (0,0) | 62* | 6,99 (1,18; 41,63) | 0,07 (0,01; 0,14) | 14 (7; 100) | TAK |
| | Wymioty | | 4 (5,7) | 70 | 1 (1,6) | 62* | 3,70 (0,40; 34,00) | 0,04 (-0,02; 0,10) | n/d | NIE |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Niestrawność i ból brzucha | 24 tyg. | 20 (9,7) | 206 | 11 (5,4) | 204 | 1,89 (0,88; 4,05) | 0,04 (-0,01; 0,09) | n/d | NIE |
| | Wrzody żołądka | | 0 (0,0) | 206 | 2 (1,0) | 204 | 0,13 (0,01; 2,14) | -0,01 (-0,03; 0,01) | n/d | NIE |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | Perforacja w żołądku lub jelitach | 24 tyg. | 0 (0,0) | 409 | 0 (0,0) | 205 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | Ból w górnej części brzucha | 24 tyg. | 24 (3,0) | 802 | 4 (1,0) | 414 | 3,16 (1,09; 9,17) | 0,02 (0,01; 0,04) | 50 (25; 100) | TAK |
| | Zapalenie jamy ustnej | 24 tyg. | 8 (1,0) | 802 | 0 (0,0) | 414 | 4,60 (1,06; 19,92) | 0,01 (0,002; 0,02) | 100 (50; 500) | TAK |
| | Zdarzenia w górnym odcinku dróg żołądkowo-jelitowych sugerujące zapalenie żołądka, nieżyt żołądka oraz wrzody** | 24 tyg. | 24 (3,0) | 802 | 4 (1,0) | 414 | 3,16 (1,09; 9,17) | 0,02 (0,01; 0,04) | 50 (25; 100) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|--|---------------------------|------------------|-------------|-----|-------------|-----|-------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| LITHE (Kremer 2011) | Zapalenie żołądka i jelit | 52 tyg. | 0 (0,0) | 399 | 2 (0,5) | 392 | 0,13 (0,01; 2,12) | -0,01 (-0,01; 0,004) | n/d | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla MA dla biegunki – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

*jeden chory zrandomizowany do grupy PLC+csDMARD w rzeczywistości otrzymał jedną dawkę TOC i w związku z tym w ramach analizy bezpieczeństwa włączony został do grupy TOC+csDMARD

**zdarzenia te zostały szybko wyleczone i nie były powodem wycofania z badania

3.17.5.9. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami stwierdzono w stosunku do częstości występowania objawów podmiotowych lub przedmiotowych wskazujących na zapalenie wątroby.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69.
Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+ csDMARD | | PLC+ csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|--------------|-----|--------------|-----|-------------|--------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Objawy podmiotowe lub przedmiotowe wskazujące na zapalenie wątroby | 24 tyg. | 0 (0,0) | 206 | 0 (0,0) | 204 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.17.5.10. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Analiza danych pochodzących z wysokiej jakości badań randomizowanych wykazała, że częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem była znamienne statystycznie niższa w grupie poddanej terapii TOC. Również istotnie statystycznie niższą częstość odnotowano w grupie chorych poddanych terapii TOC w przypadku pogorszenia RZS w czasie 24 tygodni. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do zapalenia tkanki łącznej w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-------------|------|-------------|-----|---------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem | 24 tyg. | 25 (12,1) | 206 | 33 (16,2) | 204 | 0,72 (0,41; 1,25) | -0,04 (-0,11; 0,03) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 104 (13,0) | 802 | 74 (17,9) | 414 | 0,68 (0,49; 0,95) | -0,05 (-0,09; -0,01) | 20 (12; 100) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 129 (12,8) | 1008 | 107 (17,3) | 618 | 0,69 (0,52; 0,92) | -0,05 (-0,08; -0,01) | 20 (13; 100) | TAK |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Pogorszenie reumatoidalnego zapalenia stawów | 24 tyg. | 7 (3,4) | 206 | 13 (6,4) | 204 | 0,52 (0,20; 1,32) | -0,03 (-0,07; 0,01) | n/d | NIE |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | | | 9 (2,2) | 409 | 17 (8,3) | 205 | 0,25 (0,11; 0,57) | -0,06 (-0,10; -0,02) | 17 (10; 50) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 16 (2,6) | 615 | 30 (7,3) | 409 | 0,35 (0,19; 0,64) | -0,05 (-0,08; -0,02) | 20 (13; 50) | TAK |
| <i>LITHE (Kremer 2011)</i> | Zapalenie tkanki łącznej | 52 tyg. | 2 (0,5) | 399 | 0 (0,0) | 392 | 7,28 (0,45; 116,59) | 0,01 (-0,004; 0,01) | n/d | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

3.17.5.11. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nie odnotowano zamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 24 tygodni.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|----------------------------|------------------|-------------|----|-------------|-----|--------------------|--------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| MEASURE (McInnes 2015) | Zakażenia układu moczowego | 24 tyg. | 7 (10,0) | 70 | 2 (3,2) | 62* | 3,33 (0,67; 16,69) | 0,07 (-0,02; 0,15) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*jeden chory zrandomizowany do grupy PLC+csDMARD w rzeczywistości otrzymał jedną dawkę TOC i w związku z tym w ramach analizy bezpieczeństwa włączony został do grupy TOC+csDMARD

3.17.5.12. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych z grupy badanej niż w grupie kontrolnej. Nie odnotowano natomiast różnic pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania poszczególnych zaburzeń analizowanych w tej kategorii.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 72.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|-------------|------|-------------|-----|--------------------|-----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem | 24 tyg. | 16 (7,8) | 206 | 11 (5,4) | 204 | 1,48 (0,67; 3,27) | 0,02 (-0,02; 0,07) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 69 (8,6) | 802 | 21 (5,1) | 414 | 1,76 (1,06; 2,91) | 0,04 (0,01; 0,06) | 25 (16; 100) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 85 (8,4) | 1008 | 32 (5,2) | 618 | 1,68 (1,10; 2,57) | 0,03 (0,01; 0,06) | 33 (16; 100) | TAK |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Kaszel | 24 tyg. | 3 (1,5) | 206 | 3 (1,5) | 204 | 0,99 (0,20; 4,96) | -0,0001 (-0,02; 0,02) | n/d | NIE |
| | Ból gardła i krtani | 24 tyg. | 4 (1,9) | 206 | 3 (1,5) | 204 | 1,33 (0,29; 6,00) | 0,005 (-0,02; 0,03) | n/d | NIE |
| | Duszność | 24 tyg. | 3 (1,5) | 206 | 0 (0,0) | 204 | 7,39 (0,76; 71,44) | 0,01 (-0,003; 0,03) | n/d | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

3.17.5.13. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wykazano, że zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem, jak również wysypka występowały ze znamioną statystycznie wyższą częstością u chorych z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania wysypki w czasie 1 doby po infuzji w czasie 24 tygodni.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73.
Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|--------------|------|-------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem | 24 tyg. | 37 (18,0)* | 206 | 15 (7,3)* | 204 | 2,76 (1,46; 5,20) | 0,11 (0,04; 0,17) | 9 (5; 25) | TAK |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 133 (16,6)** | 802 | 29 (7,0)** | 414 | 2,64 (1,73; 4,02) | 0,10 (0,06; 0,13) | 10 (7; 16) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 170 (16,9) | 1008 | 44 (7,1) | 618 | 2,67 (1,88; 3,80) | 0,10 (0,07; 0,13) | 10 (7; 14) | TAK |
| <i>MEASURE (McInnes 2015)</i> | Wysypka | 24 tyg. | 4 (5,7) | 70 | 2 (3,2) | 62 [^] | 1,82 (0,32; 10,29) | 0,02 (-0,05; 0,09) | n/d | NIE |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | | | 11 (5,3)*** | 206 | 3 (1,5)*** | 204 | 3,78 (1,04; 13,75) | 0,04 (0,004; 0,07) | 25 (14; 250) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 15 (5,4) | 276 | 5 (1,9) | 266 | 2,97 (1,07; 8,28) | 0,04 (0,004; 0,07) | 25 (14; 250) | TAK |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Wysypka, która wystąpiła 24 godz. po infuzji | 24 tyg. | 0 (0,0) | 206 | 0 (0,0) | 204 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

*zdarzenia niepożądane w obrębie skóry były częstsze wśród chorych z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Zdarzenia te charakteryzowały się nasileniem łagodnym, były samoograniczające się i krótkotrwałe oraz obejmowały miejscowe wysypki i stany zapalne skóry z lub bez świądu

**zdarzenia miały łagodny lub umiarkowany przebieg i obejmowały wysypkę, zapalenie skóry, świąd oraz pokrzywkę. Wszystkie przypadki poza jednym chorym w grupie TOC, u którego odnotowano pokrzywkę podczas pierwszej infuzji leku (u chorego w wywiadzie stwierdzono silną alergię) nie stanowiły ograniczenia leczenia

***w tym wysypka, wysypka pospolita, pokrzywka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka ze świądem, wysypka uogólniona, wysypka plamista

[^]jeden chory zrandomizowany do grupy PLC+csDMARD w rzeczywistości otrzymał jedną dawkę TOC i w związku z tym w ramach analizy bezpieczeństwa włączony został do grupy TOC+csDMARD

3.17.5.14. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem, jak i poszczególnych zaburzeń analizowanych w ramach tej kategorii.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

.

Tabela 74.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|--|--|------------------|-------------|------|-------------|-----|-----------------------|-------------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem | 24 tyg. | 22 (10,7) | 206 | 14 (6,9) | 204 | 1,62 (0,81; 3,27) | 0,04 (-0,02; 0,09) | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 66 (8,2) | 802 | 30 (7,2) | 414 | 1,15 (0,73; 1,80) | 0,01 (-0,02; 0,04) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 88 (8,7) | 1008 | 44 (7,1) | 618 | 1,27 (0,87; 1,85) | 0,02 (-0,01; 0,04) | NIE |
| <i>MEASURE (McInnes 2015)</i> | Zmęczenie | 24 tyg. | 2 (2,9) | 70 | 7 (11,3) | 62* | 0,23 (0,05; 1,16) | -0,08 (-0,17; 0,004) | NIE |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | | | 6 (2,9) | 206 | 5 (2,5) | 204 | 1,19 (0,36; 3,98) | 0,005 (-0,03; 0,04) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 8 (2,9) | 276 | 12 (4,5) | 266 | 0,62 (0,25; 1,53) | -0,03 (-0,12; 0,06) | NIE |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Obrzęk obwodowy | 24 tyg. | 4 (1,9) | 206 | 2 (1,0) | 204 | 2,00 (0,36; 11,04) | 0,01 (-0,01; 0,03) | NIE |
| | Gorączka | 24 tyg. | 1 (0,5) | 206 | 5 (2,5) | 204 | 0,19 (0,02; 1,68) | -0,02 (-0,04; 0,004) | NIE |
| <i>LITHE (Kremer 2011)</i> | Reakcje związane z wlewem / reakcje anafilaktyczne / reakcje nadwrażliwości | 52 tyg. | 0 (0,0) | 399 | 0 (0,0) | 392 | n/o | 0,00 (-0,005; 0,005) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dla MA dla zmęczenia – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*jeden chory zrandomizowany do grupy PLC+csDMARD w rzeczywistości otrzymał jedną dawkę TOC i w związku z tym w ramach analizy bezpieczeństwa włączony został do grupy TOC+csDMARD

3.17.5.15. Badania diagnostyczne

Analiza porównawcza dotycząca częstości występowania nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych ogółem wykazała, że zaburzenia te występowały znamienne statystycznie częściej w grupie badanej.

Wykazano także istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zaburzeń w poszczególnych badaniach diagnostycznych w grupie chorych otrzymujących tocilizumab względem grupy kontrolnej. Znamienne statystycznie wyniki dotyczyły oceny wzrostu aktywności AIAT, wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, ang. *aspartate aminotransferase*), wzrost poziomu bilirubiny, spadku liczby neutrofilii, wzrostu stężenia cholesterolu ogółem oraz zaburzeń frakcji HDL i LDL po 24 i 52 tygodniach, a także spadku liczby leukocytów i spadku liczby płytek krwi w 1. stopniu nasilenia po 24 tygodniach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zaburzeń występowania przeciwciał anti-TOC, stężenia trójglicerydów oraz zaburzeń stężenia apolipoprotein po 24 tygodniach terapii.

W badaniu *ROSE* w grupie chorych leczonych TOC około 4. tygodnia zaobserwowano wzrost średniego poziomu aktywności AIAT, AspAT i bilirubiny, który utrzymywał się do 24. tygodnia badania, pozostając jednakże w granicach normy. W większości przypadków zwiększona aktywność enzymów wątrobowych była tymczasowa i nie świadczyła o uszkodzeniu wątroby.

Wyniki badania *TOWARD* wskazywały, że najczęściej obserwowano wzrost stężenia bilirubiny od wartości w normie do 3-krotności GGN. W grupie badanej związane to było ze wzrostem stężenia bilirubiny pośredniej. Najwyższą średnią aktywność enzymów wątrobowych obserwowano 2 tygodnie po każdej infuzji. Wzrost aktywności AspAT i AIAT oraz stężenia bilirubiny nie było związane z uszkodzeniem wątroby.

W badaniu *OPTION* nie stwierdzono, aby 5-7% chorych z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych przed randomizacją wykazywało wyższe prawdopodobieństwo nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, które mogłyby mieć wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich.

Według badania *LITHE* (publikacja *Kremer 2011*) wzrost poziomu AspAT i AIAT od wartości w normie do 3-krotności GGN występował częściej w grupie chorych otrzymujących TOC niż w

grupie kontrolnej. W większości przypadków ten wzrost miał charakter tymczasowy i ustępował samoistnie. U 3 chorych z podwyższoną aktywnością AIAT zdiagnozowano stłuszczenie wątroby potwierdzone badaniem ultrasonograficznym lub biopsją. Nie zaobserwowano wystąpienia uszkodzenia wątroby spowodowanego lekami, w tym zaburzeń czynności wątroby (zmniejszony poziom albumin) lub zapalenia wątroby. W badaniu *LITHE* w grupie badanej raportowano także spadek średniej liczby neutrofilii, który jednak mieścił się w granicach normy i zależał od zastosowanej dawki leku. Zgodnie z informacjami z badania *ROSE* spadek liczby neutrofilii poniżej $1,0 \times 10^9/l$ nie wiązał się z wystąpieniem poważnego zakażenia.

Zgodnie z wynikami badania *LITHE* istotny klinicznie wzrost stężenia cholesterolu ogółem (240 mg/dl) lub cholesterolu frakcji LDL (100 mg/dl) obserwowano częściej w grupie chorych stosujących TOC niż w grupie kontrolnej. W grupie badanej 31 chorych otrzymało lek obniżający poziom lipidów, który spowodował obniżenie cholesterolu frakcji LDL. W badaniu *TOWARD* zaobserwowano wzrost stężenia cholesterolu, a średnia zmiana od wartości na początku badania do 24. tygodnia wynosiła odpowiednio 0,8 mmol/l w przypadku cholesterolu ogółem, 0,1 mmol/l dla frakcji HDL oraz 0,5 mmol/l dla frakcji LDL. W czasie badania 16 chorych z podwyższonym poziomem lipidów rozpoczęło terapię statynami, co pozwoliło skutecznie obniżyć lub ustabilizować poziom cholesterolu. Od 6. tygodnia badania w grupie chorych stosujących TOC obserwowano wzrost wartości wskaźnika Apo-B i Apo A-I (w granicach normy). W grupie badanej odnotowano również wzrost stężenia trójglicerydów nieznacznie powyżej górnej granicy normy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75.
Częstość występowania nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|-------------|------|-------------|-----|---------------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Badania diagnostyczne | | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych ogółem | 24 tyg. | 30 (14,6) | 206 | 11 (5,4) | 204 | 2,99 (1,46; 6,15) | 0,09 (0,03; 0,15) | 11 (6; 33) | TAK |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | | | 94 (11,7) | 802 | 11 (2,7) | 414 | 4,86 (2,57; 9,19) | 0,09 (0,06; 0,12) | 11 (8; 16) | TAK |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 124 (12,3) | 1008 | 22 (3,6) | 618 | 4,07 (2,53; 6,54) | 0,09 (0,07; 0,12) | 11 (8; 14) | TAK |
| Przeciwciała anti-TOC | | | | | | | | | | |
| <i>CHARISMA (Maini 2006)</i> | Przeciwciała anti-TOC | 20 tyg. | 0 (0,0) | 50 | 0 (0,0) | 49 | n/o | 0,00 (-0,04; 0,04) | n/d | NIE |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | | 24 tyg. | 4 (1,9) | 206 | 0 (0,0) | 204 | 7,43 (1,04; 53,10) | 0,02 (-0,00; 0,04) | n/d | NIE |
| Zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych AIAT i AspAT | | | | | | | | | | |
| <i>LITHE (Kremer 2011)</i> | Powtórny wzrost aktywności AIAT/AspAT >3-krotność GGN | 52 tyg. | 7 (1,8) | 399 | 0 (0,0) | 392 | 7,37 (1,67; 32,62) | 0,02 (0,004; 0,03) | 50 (33; 250) | TAK |
| | Wycofanie z badania z powodu zwiększenia aktywności transaminaz | | 0 (0,0) | 399 | 0 (0,0) | 392 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,005; 0,005) | n/d | NIE |
| Zaburzenia aktywności AIAT | | | | | | | | | | |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Wzrost aktywności AIAT | 24 tyg. | 11 (5,3) | 206 | 3 (1,5) | 204 | 3,78 (1,04; 13,75) | 0,04 (0,004; 0,07) | 25 (14; 250) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|------------------------|---|------------------|------------------------|------|--------------------------|-----|--------------------|-----------------------|---------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Baek 2018 | | | 6 (12,5) | 48 | 2 (3,9) ^{&} | 51 | 3,50 (0,67; 18,27) | 0,09 (-0,02; 0,19) | n/d | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | Wzrost aktywności AIAT (od normy do >1,5-krotności GGN) | | 89 (23,5) | 379 | 20 (11,1) | 180 | 2,46 (1,46; 4,14) | 0,12 (0,06; 0,19) | 8 (5; 16) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | Wzrost aktywności AIAT (od normy do wartości >1,5 do 2-krotności GGN) | | 48 (12,7) | 379 | 4 (2,2) | 180 | 6,38 (2,6; 17,98) | 0,10 (0,06; 0,14) | 10 (7; 16) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | Wzrost aktywności AIAT (od normy do wartości >2 do 3-krotności GGN) | | 19 (5,0) | 379 | 3 (1,7) | 180 | 3,11 (0,91; 10,66) | 0,03 (0,005; 0,06) | 33 (16; 200) | TAK |
| TOWARD (Genovese 2008) | Wzrost aktywności AIAT do zakresu od GGN do 3-krotności GGN | | 332 (41,4) | 802 | 58 (14,0) | 414 | 4,34 (3,18; 5,92) | 0,27 (0,23; 0,32) | 3 (3; 4) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | Wzrost aktywności AIAT (od normy do wartości >3 do 5-krotności GGN) | | 10 (2,6) | 379 | 1 (0,6) | 180 | 4,85 (0,62; 38,19) | 0,02 (0,001; 0,04) | 50 (25; 1000) | TAK |
| OPTION (Smolen 2008) | Wzrost aktywności AIAT >3-krotność GGN | | 21 (10,2) [#] | 206 | 8 (3,9) [#] | 204 | 2,78 (1,20; 6,43) | 0,06 (0,01; 0,11) | 16 (9; 100) | TAK |
| TOWARD (Genovese 2008) | | | 33 (4,1) | 802 | 3 (0,7) | 414 | 5,88 (1,79; 19,29) | 0,03 (0,02; 0,05) | 33 (20; 50) | TAK |
| Wynik metaanalizy | | | 53 (5,3) | 1008 | 11 (1,8) | 618 | 3,79 (1,92; 7,47) | 0,04 (0,02; 0,06) | 25 (16; 50) | TAK |
| OPTION (Smolen 2008) | Wzrost aktywności AIAT >5-krotność GGN | | 7 (3,4) [#] | 206 | 1 (0,5) [#] | 204 | 7,14 (0,87; 58,57) | 0,03 (0,003; 0,06) | 33 (16; 333) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | Wzrost aktywności AIAT (od normy do wartości >5-krotności GGN) | | 2 (0,5) | 379 | 1 (0,6) | 180 | 0,95 (0,09; 10,54) | -0,0003 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|------------------------------------|--|------------------|-----------------------|-----|-------------|-----|--------------------|---------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| LITHE (Kremer 2011) | Wzrost aktywności AIAT (od normy do wartości >1 do 3-krotności GGN) | 52 tyg. | 206 (51,6) | 399 | 93 (23,7) | 392 | 3,43 (2,53; 4,65) | 0,28 (0,21; 0,34) | 3 (2; 4) | TAK |
| | Wzrost aktywności AIAT (od normy do wartości >3-krotności GGN) | | 36 (9,0) | 399 | 3 (0,8) | 392 | 12 (3,93; 42,12) | 0,08 (0,05; 0,11) | 12 (9; 20) | TAK |
| | ≥2 kolejne pomiary AIAT powyżej GGN | | 28 (10,2) | 274 | 19 (15,6) | 122 | 0,62 (0,33; 1,15) | -0,05 (-0,13; 0,02) | n/d | NIE |
| | Utrzymująca się zwiększona aktywność AIAT | | 31 (11,3) | 274 | 6 (4,9) | 122 | 2,47 (1,00; 6,08) | 0,06 (0,01; 0,12) | 16 (8; 100) | TAK |
| | Wzrost aktywności AIAT w ≥2 pomiarach nie następujących po sobie | | 163 (59,5) | 274 | 49 (40,2) | 122 | 2,19 (1,42; 3,38) | 0,19 (0,09; 0,30) | 5 (5; 11) | TAK |
| Zaburzenia aktywności AspAT | | | | | | | | | | |
| OPTION (Smolen 2008) | Wzrost aktywności AspAT | 24 tyg. | 2 (1,0) | 206 | 1 (0,5) | 204 | 1,99 (0,18; 22,12) | 0,005 (-0,01; 0,02) | n/d | NIE |
| Baek 2018 | | | 4 (8,3) ^{##} | 48 | 0 (0,0) | 51 | 8,40 (1,15; 61,51) | 0,08 (-0,002; 0,17) | n/d | NIE |
| ROSE (Yazici 2012) | Wzrost aktywności AspAT (od normy do >1,5-krotności GGN) | | 101 (26,0) | 388 | 18 (9,6) | 188 | 3,32 (1,94; 5,68) | 0,16 (0,10; 0,23) | 6 (4; 10) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | Wzrost aktywności AspAT (od normy do wartości >1,5 do 2-krotności GGN) | | 19 (4,9) | 388 | 3 (1,6) | 188 | 3,18 (0,93; 10,87) | 0,03 (0,01; 0,06) | 33 (16; 100) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|------------------------|--|------------------|-------------|-----|-------------|-----|---------------------------|---------------------|-----------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| ROSE (Yazici 2012) | Wzrost aktywności AspAT (od normy do wartości >2 do 3-krotności GGN) | | 9 (2,3) | 388 | 2 (1,1) | 188 | 2,21 (0,47; 10,32) | 0,01 (-0,01; 0,03) | n/d | NIE |
| TOWARD (Genovese 2008) | Wzrost aktywności AspAT do zakresu od GGN do 3-krotności GGN | | 286 (35,7) | 802 | 49 (11,8) | 414 | 4,13 (2,96; 5,75) | 0,24 (0,19; 0,28) | 4 (3; 5) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | Wzrost aktywności AspAT (od normy do wartości >3 do 5-krotności GGN) | | 3 (0,8) | 388 | 1 (0,5) | 188 | 1,46 (0,15; 14,10) | 0,002 (-0,01; 0,02) | n/d | NIE |
| TOWARD (Genovese 2008) | Wzrost aktywności AspAT >3-krotność GGN | | 13 (1,6) | 802 | 2 (0,5) | 414 | 3,39 (0,76; 15,11) | 0,01 (0,0004; 0,02) | 100 (50; 2 500) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | Wzrost aktywności AspAT (od normy do wartości >5-krotności GGN) | | 0 (0,0) | 388 | 0 (0,0) | 188 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| LITHE (Kremer 2011) | Wzrost aktywności AspAT (od normy do wartości >1 do 3-krotności GGN) | 52 tyg. | 202 (50,6) | 399 | 76 (19,4) | 392 | 4,26 (3,10; 5,86) | 0,31 (0,25; 0,38) | 3 (2; 4) | TAK |
| | Wzrost aktywności AspAT (od normy do wartości >3-krotności GGN) | | 11 (2,8) | 399 | 1 (0,3) | 392 | 11,09 (1,42; 86,27) | 0,03 (0,01; 0,04) | 33 (25; 100) | TAK |
| | ≥2 kolejne pomiary AspAT powyżej GGN | | 21 (9,3) | 226 | 4 (4,7) | 86 | 2,10 (0,70; 6,31) | 0,05 (-0,01; 0,10) | n/d | NIE |
| | Utrzymująca się zwiększona aktywność AspAT | | 6 (2,7) | 226 | 7 (8,1) | 86 | 0,31 (0,10; 0,94) | -0,05 (-0,12; 0,01) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|--------------------------------------|--|------------------|-------------|-----|-------------|-----|---------------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| | Wzrost aktywności AspAT w ≥ 2 pomiarach nie następujących po sobie | | 132 (58,4) | 226 | 36 (41,9) | 86 | 1,95 (1,18; 3,23) | 0,17 (0,04; 0,29) | 5 (3; 25) | TAK |
| Zaburzenia poziomu bilirubiny | | | | | | | | | | |
| TOWARD (Genovese 2008) | Wzrost poziomu bilirubiny do 1- do 3-krotności GGN | 24 tyg. | 71 (8,9) | 802 | 3 (0,7) | 414 | 13,31 (4,16; 42,51) | 0,08 (0,06; 0,10) | 12 (10; 16) | TAK |
| | Wzrost poziomu bilirubiny >3 -krotności GGN | | 16 (0,2) | 802 | 0 (0,0) | 414 | 4,64 (1,64; 13,14) | 0,02 (0,01; 0,03) | 50 (33; 100) | TAK |
| LITHE (Kremer 2011) | Wzrost poziomu bilirubiny od wartości w normie do >1 -3-krotności GGN | 52 tyg. | 40 (10,0) | 399 | 5 (1,3) | 392 | 8,62 (3,37; 22,09) | 0,09 (0,06; 0,12) | 11 (8; 16) | TAK |
| | Wzrost poziomu bilirubiny >2 -krotność GGN | | 0 (0,0) | 399 | 0 (0,0) | 392 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,005; 0,005) | n/d | NIE |
| | Wzrost poziomu bilirubiny (od normy do >3 -krotności GGN) | | 1 (0,3) | 399 | 0 (0,0) | 392 | 7,26 (0,14; 365,97) | 0,003 (-0,004; 0,01) | n/d | NIE |
| Zaburzenia liczby neutrofilii | | | | | | | | | | |
| Baek 2018 | Spadek liczby neutrofilii | 24 tyg. | 5 (10,4)### | 48 | 0 (0,0) | 51 | 8,59 (1,43; 51,47) | 0,10 (0,01; 0,20) | 10 (5; 100) | TAK |
| OPTION (Smolen 2008) | Prześciowy spadek liczby neutrofilii $<DGN$ | | 67 (32,5)* | 206 | 4 (2,0)* | 204 | 24,10 (8,59; 67,63) | 0,31 (0,24; 0,37) | 3 (2; 4) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | Spadek liczby neutrofilii poniżej dolnego zakresu normy ($1,96 \times 10^9/l$) | | 114 (27,9) | 409 | 8 (3,9)^^^ | 205 | 9,52 (4,54; 19,93) | 0,24 (0,19; 0,29) | 4 (3; 5) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|------------------------|---|------------------|-------------------------|-----|-------------------|-----|---------------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| TOWARD (Genovese 2008) | Spadek liczby neutrofilii (od normy do wartości obniżonych)* | | 233 (29,1) | 802 | 17 (4,1) | 414 | 9,56 (5,75; 15,91) | 0,25 (0,21; 0,29) | 4 (3; 4) | TAK |
| | Spadek liczby neutrofilii z wartości podwyższonych (>1500-1800/mm ³) do wartości w normie | | 40 (5,0) | 802 | b/d ^{§§} | 414 | 5,38 (1,91; 15,14) | 0,04 (0,02; 0,06) | 25 (16; 50) | TAK |
| | Neutropenia w 1. stopniu nasilenia (wyniki niskie w granicach normy >1500/mm ³) | | 151 (18,8) | 802 | 18 (4,3) | 414 | 23,77 (8,74; 64,66) | 0,18 (0,15; 0,21) | 5 (4; 6) | TAK |
| | Neutropenia w 2. stopniu nasilenia (1000-1500/mm ³) | | 93 (11,6) | 802 | 2 (0,5) | 414 | 27,02 (6,62; 110,23) | 0,11 (0,09; 0,13) | 9 (7; 11) | TAK |
| | | | 30 (3,7) ^{***} | 802 | 0 (0,0) | 414 | 4,73 (2,20; 10,15) | 0,04 (0,02; 0,05) | 25 (20; 50) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012) | Neutropenia w 3. stopniu nasilenia (500-1000/mm ³) | | 12 (2,9)* | 409 | b/d | 205 | 0,59 (0,25; 1,39) | -0,02 (-0,05; 0,01) | n/d | NIE |
| LITHE (Kremer 2011) | | 52 tyg. | 17 (4,3) | 399 | 0 (0,0) | 392 | 7,56 (2,89; 19,77) | 0,04 (0,02; 0,06) | 25 (16; 50) | TAK |
| ROSE (Yazici 2012)* | Neutropenia w 4. stopniu nasilenia (<500/mm ³) | | 0 (0,0) | 409 | b/d | 205 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| TOWARD (Genovese 2008) | | 24 tyg. | 0 (0,0) | 802 | 0 (0,0) | 414 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,004; 0,004) | n/d | NIE |
| LITHE (Kremer 2011) | | 52 tyg. | 1 (0,3) ^{**} | 399 | 0 (0,0) | 392 | 7,26 (0,14; 365,97) | 0,003 (-0,004; 0,01) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS | |
|---|--|------------------|-------------------------|------------|------------------------|----------|---------------------------|----------------------|-------------------|----------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | | |
| Zaburzenia liczby leukocytów | | | | | | | | | | | |
| <i>Baek 2018</i> | Spadek liczby leukocytów | 24 tyg. | 8 (16,7) [@] | 48 | 0 (0,0) | 51 | 9,22 (2,19; 38,86) | 0,17 (0,06; 0,28) | 5 (3; 16) | TAK | |
| Zaburzenia liczby płytek krwi | | | | | | | | | | | |
| <i>Baek 2018</i> | Spadek liczby płytek krwi | 24 tyg. | 1 (2,1) ^{@@} | 48 | 3 (5,9) ^{@@@} | 51 | 0,34 (0,03; 3,39) | -0,04 (-0,11; 0,04) | n/d | NIE | |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | Spadek liczby płytek krwi w 1. stopniu nasilenia (>75 tys/μl) | | 30 (7,3) ^{^^^} | 409 | 0 (0,0) | 205 | 4,83 (2,22; 10,52) | 0,07 (0,05; 0,10) | 14 (10; 20) | TAK | |
| <i>ROSE (Yazici 2012)</i> | Spadek liczby płytek krwi w 2.-4. stopniu nasilenia | | 0 (0,0) | 409 | 0 (0,0) | 205 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE | |
| Zaburzenia stężenia cholesterolu | | | | | | | | | | | |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | Brak zmian w stężeniu cholesterolu ogółem | 24 tyg. | 390 (48,6) | 802 | 279 (67,4) | 414 | 0,46 (0,36; 0,59) | -0,19 (-0,24; -0,13) | n/d | NIE | |
| <i>Baek 2018</i> | Wzrost stężenia cholesterolu ogółem (do \geq240 mg/dl) | | 8 (16,7) [@] | 48 | 2 (3,9) ^{\$} | 51 | 4,90 (0,98; 24,39) | 0,13 (0,01; 0,25) | 7 (4; 100) | TAK | |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | Wzrost stężenia cholesterolu ogółem (z <240 mg/dl do \geq240 mg/dl) | | 184 (23,0) | 802 | 23 (5,5) | 414 | 5,06 (3,22; 7,95) | 0,17 (0,14; 0,21) | 5 (4; 7) | TAK | |
| <i>LITHE (Kremer 2011)</i> | | | 52 tyg. | 102 (25,9) | 394 | 31 (8,1) | 384 | 3,98 (2,59; 6,12) | 0,18 (0,13; 0,23) | 5 (4; 7) | TAK |
| <i>OPTION (Smolen 2008)</i> | Wzrost stężenia cholesterolu ogółem (>240 mg/dl, wymagające interwencji) | | 24 tyg. | 43 (20,9) | 206 | 7 (3,4) | 204 | 7,42 (3,25; 16,95) | 0,17 (0,11; 0,24) | 5 (4; 9) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|-------------------------------|--|------------------|---------------------------|-----|-----------------------|-----|----------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>TOWARD</i> (Genovese 2008) | Brak zmian w stężeniu cholesterolu frakcji LDL | 24 tyg. | 454 (56,6) | 802 | 271 (65,5) | 414 | 0,69 (0,54; 0,88) | -0,09 (-0,15; -0,03) | n/d | NIE |
| <i>Baek 2018</i> | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL ≥ 160 mg/dl | | 7 (14,6) ^{\$\$} | 48 | 2 (3,9) ^{\$} | 51 | 4,18 (0,82; 21,25) | 0,11 (-0,01; 0,22) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD</i> (Genovese 2008) | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL (z < 160 mg/dl do ≥ 160 mg/dl) | | 129 (16,1) | 802 | 14 (3,4) | 414 | 5,18 (2,94; 9,12) | 0,12 (0,09; 0,15) | 8 (6; 11) | TAK |
| <i>LITHE</i> (Kremer 2011) | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL (z < 160 mg/dl do ≥ 160 mg/dl) | 52 tyg. | 70 (18,4) | 381 | 15 (4,0) | 376 | 5,42 (3,04; 9,65) | 0,14 (0,10; 0,19) | 7 (5; 10) | TAK |
| <i>TOWARD</i> (Genovese 2008) | Wzrost $> 30\%$ wskaźnika cholesterolu frakcji LDL do HDL | 24 tyg. | 160 (20,0) | 802 | 50 (12,1) | 414 | 1,81 (1,29; 2,56) | 0,08 (0,04; 0,12) | 12 (8; 25) | TAK |
| <i>TOWARD</i> (Genovese 2008) | Brak zmian w stężeniu cholesterolu frakcji HDL | | 517 (64,5) | 802 | 269 (65,0) | 414 | 0,98 (0,76; 1,25) | -0,01 (-0,06; 0,05) | n/d | NIE |
| <i>Baek 2018</i> | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL ≥ 60 mg/dl | | 5 (8,3) ^{\$\$\$} | 48 | 5 (9,8) ^{\$} | 51 | 1,07 (0,29; 3,95) | 0,01 (-0,11; 0,12) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD</i> (Genovese 2008) | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (z < 60 mg/dl do ≥ 60 mg/dl) | | 120 (15,0) | 802 | 2 (6,0) | 414 | 36,25 (8,91; 147,39) | 0,14 (0,12; 0,17) | 7 (5; 8) | TAK |
| <i>LITHE</i> (Kremer 2011) | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (z < 60 mg/dl do ≥ 60 mg/dl) | 52 tyg. | 56 (14,5) | 386 | 39 (10,3) | 377 | 1,47 (0,95; 2,27) | 0,04 (-0,01; 0,09) | n/d | NIE |
| <i>OPTION</i> (Smolen 2008) | | 24 tyg. | 34 (16,5) | 206 | 10 (4,9) | 204 | 3,83 (1,84; 7,99) | 0,12 (0,06; 0,17) | 8 (5; 16) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-------------|-----|----------------------|-----|--------------------|--------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | Wzrost >30% wskaźnika cholesterolu ogółem do cholesterolu frakcji HDL | | 96 (12,0) | 802 | 30 (7,2) | 414 | 1,74 (1,13; 2,67) | 0,05 (0,01; 0,08) | 20 (12; 100) | TAK |
| Zaburzenia stężenia trójglicerydów | | | | | | | | | | |
| <i>Baek 2018</i> | Wzrost stężenia trójglicerydów ≥500 mg/dl | 24 tyg. | 6 (12,5) | 48 | 2 (3,9) [§] | 51 | 3,50 (0,67; 18,27) | 0,09 (-0,02; 0,19) | n/d | NIE |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | Wzrost stężenia trójglicerydów (z <500 mg/dl do ≥500 mg/dl)[^] | | 11 (1,4) | 802 | b/d ^{§§§} | 414 | 1,91 (0,53; 6,87) | 0,01 (-0,01; 0,02) | n/d | NIE |
| Zaburzenia stężenia apolipoprotein (Apo) | | | | | | | | | | |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | Wzrost >30% wskaźnika Apo-B/Apo A-I | 24 tyg. | 80 (10,0) | 802 | 33 (8,0) | 414 | 1,28 (0,84; 1,95) | 0,02 (-0,01; 0,05) | n/d | NIE |
| | Spadek >30% wskaźnika Apo-B/Apo A-I | | 56 (7,0) | 802 | 21 (5,1) | 414 | 1,40 (0,84; 2,35) | 0,02 (-0,01; 0,05) | n/d | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

[§]autorzy badania podali odsetek wynoszący 3,7%; nieznana jest przyczyna rozbieżności wyników

[#]u żadnego spośród tych chorych nie odnotowano równocześnie wzrostu stężenia bilirubiny ogółem lub aktywności fosfatazy zasadowej, ani objawów klinicznych zapalenia wątroby lub zaburzeń wątroby; w większości przypadków wzrost ten spadł lub znormalizował się spontanicznie lub po przejściowym przerwaniu leczenia, bez nawrotów po wznowieniu leczenia

^{##}autorzy badania podali odsetek wynoszący 7,5%; nieznana jest przyczyna rozbieżności wyników

^{###}autorzy badania podali odsetek wynoszący 10,0%; nieznana jest przyczyna rozbieżności wyników

^{*}nie odnotowano zależności pomiędzy obniżoną liczbą neutrofilii a zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zakażeniami

^{**}do oceny wystarczyła 1 oznaczona wartość; uwzględnione wartości zostały określone przez pojedynczy wzrost jako neutropenia o 4. stopniu nasilenia; u chorego zaprzestano terapii, a liczba neutrofilów powróciła do normy w ciągu 4 tyg.

^{***}żaden z chorych, u którego wystąpiła neutropenia o 3. stopniu nasilenia nie zaprzestał stosowania badanego leku z powodu wystąpienia zdarzenia

[@]autorzy badania podali odsetek wynoszący 17,5%; nieznana jest przyczyna rozbieżności wyników

^{@@}autorzy badania podali odsetek wynoszący 2,5%; nieznana jest przyczyna rozbieżności wyników

^{@@@}autorzy badania podali odsetek wynoszący 6,5%; nieznana jest przyczyna rozbieżności wyników

[^]nie odnotowano klinicznych objawów (zwłaszcza zapalenia trzustki) związanych ze wzrostem stężenia trójglicerydów

^^odsetek nieznacznie różni się od wskazanego przez autorów publikacji (4,0%), nieznana jest przyczyna rozbieżności
^^nie odnotowano także epizodów związanych z krwawieniem związanym z obniżeniem liczby płytek krwi o 1. stopniu nasilenia
\$autorzy badania podali odsetek wynoszący 3,2%; nieznana jest przyczyna rozbieżności wyników
\$\$autorzy badania podali odsetek wynoszący 15,0%; nieznana jest przyczyna rozbieżności wyników
\$\$\$autorzy badania podali odsetek wynoszący 7,5%; nieznana jest przyczyna rozbieżności wyników
\$autorzy badania podali odsetek wynoszący 9,7%; nieznana jest przyczyna rozbieżności wyników
\$\$w publikacji podano wartość <1%
\$\$\$w publikacji podano wartość <1%

3.17.5.16. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach ogółem.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76.

Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-------------|-----|-------------|-----|-------------------|--------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | | | | | | | |
| <i>TOWARD (Genovese 2008)</i> | Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem | 24 tyg. | 63 (7,9) | 802 | 29 (7,0) | 414 | 1,13 (0,72; 1,79) | 0,01 (-0,02; 0,04) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.18. Ocena bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD – porównanie bezpośrednie (umiarkowana aktywność choroby)

Na podstawie wyników z posteru konferencyjnego *Nadzieja-Kozioł 2019* [REDACTED] [REDACTED] dotyczących podgrupy chorych na RZS o aktywności umiarkowanej przeprowadzono analizę bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD w czasie 24 tygodni. Oceniano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Wyniki pochodzą z wysokiej jakości badania randomizowanego *TOWARD*, którego wyniki zostały przedstawione w rozdziale 3.16.

Zestawienia wyników oraz ich omówienie przedstawiono w poniższym podrozdziale.

3.18.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Analiza statystyczna przeprowadzona dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem [REDACTED] [REDACTED] wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy TOC+csDMARD względem csDMARD [REDACTED] w czasie 24 tygodni punktów końcowych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|----------------------|---------------|------------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | | | | | |

3.19. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania TOC+csDMARD względem csDMARD

Wyniki analizy bezpieczeństwa porównania TOC+csDMARD vs csDMARD wskazują na akceptowalne bezpieczeństwo tocilizumabu w leczeniu chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ogółem (wyniki metaanalizy), ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Różnice znamienne statystycznie na niekorzyść tocilizumabu raportowano jedynie w ocenie częstości występowania ciężkich zakażeń ogółem: 3,0% vs 1,5% (metaanaliza badań *Baek 2018*, *ROSE* i *TOWARD*), ciężkiego zapalenia tkanki łącznej: 0,7% vs 0,0% (wyniki metaanalizy).

W przypadku analizy zdarzeń niepożądanych istotne statystycznie różnice na korzyść TOC (mniejsza częstość zdarzeń względem grupy kontrolnej) raportowano w ocenie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem oraz pogorszenia RZS.

Natomiast znamienne statystycznie wyniki na niekorzyść TOC względem PLC odnotowano dla zdarzeń niepożądanych ogółem (72,4% vs 61,2%), w tym również zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania udziału w badaniu lub modyfikacji stosowania leku, zakażeń ogółem, zaburzeń żołądka i jelit ogółem, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem, nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych ogółem, a także w odniesieniu do niektórych zdarzeń z poszczególnych kategorii. W obu grupach najczęściej raportowano występowanie zakażeń ogółem (37,4% vs 31,6%).

Wyniki uzyskane w populacji chorych o umiarkowanej aktywności choroby wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD. Wyniki oparto o częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem

[REDACTED]

[REDACTED]

3.20. Ocena bezpieczeństwa TOC względem ADA – porównanie bezpośrednie

Bezpieczeństwo TOC względem ADA porównano na podstawie wyników badania *ADACTA* (publikacja *Gabay 2013*).

Ocenie poddano następując punkty końcowe:

- ⊕ zgon;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Okres obserwacji w badaniu wynosił około 32 tygodnie. W porównywanych grupach podawano wyłącznie leki biologiczne bez dodatkowego leczenia skojarzonego csDMARD. W badaniu uczestniczyli chorzy z ciężką aktywnością choroby (średni wynik początkowy DAS28 wynosił 6,7-6,8 pkt).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.20.1. Zgony

W badaniu *ADACTA* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonu.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 78.
Częstość występowania zgonów

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+PLC | | ADA+PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---------------|------------------|----------|-----|---------|-----|---------------------|--------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| <i>ADACTA (Gabay 2013)</i> | Zgon | ok.32 tyg. | 2* (1,2) | 162 | 0 (0,0) | 162 | 7,44 (0,46; 119,38) | 0,01 (-0,01; 0,03) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*zgon 49-letniej kobiety w 3. dniu badania, została uznana za niezwiązaną z terapią TOC. Prawdopodobną przyczyną zgonu było przedawkowanie leków; nagła śmierć 56-letniego mężczyzny została uznana za prawdopodobnie związaną ze stosowaniem TOC, choć przyczyna zgonu nie została ustalona (brak autopsji). Do chorób towarzyszących należały choroba naczyń obwodowych, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu oraz śródmiąższową chorobę płuc

3.20.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *ADACTA* ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (brak istotnych statystycznie różnic między grupami).

W ramach poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych również nie odnotowano między grupami różnic znamienych statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 79.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+PLC | | ADA+PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---------------------------------------|------------------|-----------|-----|-----------|-----|---------------------|----------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | ok. 32 tyg. | 19 (11,7) | 162 | 16 (9,9) | 162 | 1,21 (0,60; 2,45) | 0,02 (-0,05; 0,09) | NIE |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | | | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | Ciężkie zakażenia ogółem | ok. 32 tyg. | 5 (3,1) | 162 | 5 (3,1) | 162 | 1,00 (0,28; 3,52) | 0,0000 (-0,04; 0,04) | n/d |
| | Zapalenie tkanki łącznej | ok. 32 tyg. | 0 (0,0) | 162 | 2 (1,2) | 162 | 0,13 (0,01; 2,16) | -0,01 (-0,03; 0,01) | NIE |
| | Zapalenie wyrostka robaczkowego | ok. 32 tyg. | 1 (0,6)* | 162 | 0 (0,0) | 162 | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,01; 0,02) | NIE |
| | Zapalenie oskrzeli | ok. 32 tyg. | 1 (0,6) | 162 | 0 (0,0) | 162 | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,01; 0,02) | NIE |
| | Krwiak związany z zakażeniem | ok. 32 tyg. | 1 (0,6) | 162 | 0 (0,0) | 162 | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,01; 0,02) | NIE |
| | Infekcyjne zapalenie pochewek ścięgna | ok. 32 tyg. | 1 (0,6) | 162 | 0 (0,0) | 162 | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,01; 0,02) | NIE |
| | Zapalenie ślinianek | ok. 32 tyg. | 0 (0,0) | 162 | 1 (0,6) | 162 | 0,14 (0,003; 6,82) | -0,01 (-0,02; 0,01) | NIE |
| | Ropień pooperacyjny | ok. 32 tyg. | 1 (0,6)* | 162 | 0 (0,0) | 162 | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,01; 0,02) | NIE |
| | Zapalenie zatok | ok. 32 tyg. | 0 (0,0) | 162 | 1 (0,6) | 162 | 0,14 (0,003; 6,82) | -0,01 (-0,02; 0,01) | NIE |
| | Zakażenie dróg moczowych | ok. 32 tyg. | 0 (0,0) | 162 | 1 (0,6)** | 162 | 0,14 (0,003; 6,82) | -0,01 (-0,02; 0,01) | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+PLC | | ADA+PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|----------------------|-----|------------------------|-----|---------------------|----------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| | Posocznica moczopochodna | ok. 32 tyg. | 0 (0,0) | 162 | 1 (0,6) | 162 | 0,14 (0,003; 6,82) | -0,01 (-0,02; 0,01) | NIE |
| | Zapalenie nerwu przedstonkowego | ok. 32 tyg. | 1 (0,6) | 162 | 0 (0,0) | 162 | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,01; 0,02) | NIE |
| | Wirusowe zapalenie błędnika | ok. 32 tyg. | 0 (0,0) | 162 | 1 (0,6)** | 162 | 0,14 (0,003; 6,82) | -0,01 (-0,02; 0,01) | NIE |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | | | | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | Nowotwory ^{&} | ok. 32 tyg. | 1 (0,6) [^] | 162 | 1 (0,6) ^{^^} | 162 | 1,00 (0,06; 16,13) | 0,0000 (-0,02; 0,02) | NIE |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | | | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | Reakcja nadwrażliwości ^{&} | ok.32 tyg. | 0 (0,6) | 162 | 1 (0,6) ^{^^^} | 162 | 0,14 (0,003; 6,82) | -0,01 (-0,02; 0,01) | NIE |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | | | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | Udar ^{&} | ok.32 tyg. | 1 (0,6) [#] | 162 | 1 (0,6) ^{##} | 162 | 1,00 (0,06; 16,13) | 0,0000 (-0,02; 0,02) | NIE |
| Zaburzenia serca | | | | | | | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | Zawał mięśnia sercowego lub ostry zespół wieńcowy ^{&} | ok. 32 tyg. | 2 (1,2) | 162 | 2 (1,2) | 162 | 1,00 (0,14; 7,19) | 0,0000 (-0,02; 0,02) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*zapalenie wyrostka robaczkowego miało miejsce w 74. dniu badania i nie zostało uznane przez badacza za związane z terapią TOC. Następstwem zapalenia było przerwanie leczenia w 84. dniu badania, a chorego poddano zabiegowi operacyjnemu. W 94. dniu rozwinął się ropień pooperacyjny, który ustąpił bez następstw

**oba zakażenia dotyczyły tego samego chorego: zakażenie dróg moczowych wystąpiło w 53. dniu badania, a wirusowe zapalenie błędnika w 79. dniu badania. Chory wycofał się z udziału w badaniu w dniu 115. Zdarzenie zostało uznane przez badacza za prawdopodobnie związane z terapią ADA, rozwiązane bez następstw

[&]zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania

[^]rak piersi. W opinii badacza wystąpienie zdarzenia nie było związane z terapią TOC

^rak płaskonabłonkowy skóry. W opinii badacza wystąpienie zdarzenia nie było związane z terapią ADA
^^dane z komercyjnego okresu leczenia
#udar niedokrwienny mózgu
##incydent mózgowo-naczyniowy

3.20.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane w badaniu *ADACTA* w czasie 24 tygodni zaobserwowano u około 82% chorych stosujących TOC oraz u około 83% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano również w odniesieniu do poszczególnych kategorii raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych w tym m.in. zakażeń ogółem czy pogorszenia objawów RZS.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 80.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+PLC | | ADA+PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|--|---|------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|---------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | Zdarzenia niepożądane ogółem | ok. 32 tyg. | 133 (82,1) | 162 | 134 (82,7) | 162 | 0,96 (0,54; 1,70) | -0,01 (-0,09; 0,08) | NIE |
| | Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu* | ok. 32 tyg. | 9 (5,6) | 162 | 10 (6,2) | 162 | 0,89 (0,35; 2,26) | -0,01 (-0,06; 0,04) | NIE |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | | | | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | Trombocytopenia o 2., 3. lub 4. stopniu nasilenia | ok. 32 tyg. | 0 (0,0) | 162 | 0 (0,0) | 162 | n/o | 0,0000 (-0,1; 0,1) | NIE |
| ADACTA (Gabay 2013) | Zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem | ok. 32 tyg. | 0 (0,0) | 162 | 0 (0,0) | 162 | n/o | 0,0000 (-0,1; 0,1) | NIE |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | | | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | Reakcje anafilaktyczne | ok. 32 tyg. | 0 (0,0) | 162 | 0 (0,0) | 162 | n/o | 0,0000 (-0,1; 0,1) | NIE |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | | | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | Pogorszenie objawów RZS | ok. 32 tyg. | 11 (6,8) | 162 | 16 (9,9) | 162 | 0,66 (0,30; 1,48) | -0,03 (-0,09; 0,03) | NIE |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | | | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | Zakażenia ogółem | ok. 32 tyg. | 77 (47,5) | 162 | 68 (42,0) | 162 | 1,25 (0,81; 1,94) | 0,06 (-0,05; 0,16) | NIE |
| | Zakażenie górnych dróg oddechowych | ok. 32 tyg. | 18 (11,1) | 162 | 17 (10,5) | 162 | 1,07 (0,53; 2,15) | 0,01 (-0,06; 0,07) | NIE |
| | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła | ok. 32 tyg. | 17 (10,5) | 162 | 13 (8,0) | 162 | 1,34 (0,63; 2,87) | 0,02 (-0,04; 0,09) | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+PLC | | ADA+PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---------------|------------------|---------|---|---------|---|-------------|-------------|----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*Do najczęstszych przyczyn przerwania leczenia w grupie TOC należało zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych (3 chorych, nadwrażliwość lub reakcja związana z infuzją (2 chorych) oraz perforowane zapalenie wyrostka robaczkowego (1chory). W grupie przyjmującej ADA były to zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (4 chorych) oraz wirusowe zapalenie błędniaka (1 chory)

3.20.3.1. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

W badaniu *ADACTA* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania większości z rozpatrywanych w badaniu zmian parametrów laboratoryjnych. Jedynie wzrost stężenia cholesterolu LDL z 3,37 – 4,14 mmol/l do >4,14 mmol/l, obniżenie liczby płytek krwi o 1. stopniu nasilenia i obniżenie liczby neutrofilii o 2. stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie TOC niż w grupie stosującej ADA. Prawidłowa liczba neutrofilii występowała zaś częściej wśród chorych w grupie kontrolnej niż w grupie badanej a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 81.

Częstość występowania zmian wartości parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+PLC | | ADA+PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|----------------------|---|------------------|-------------|------|-------------|------|--------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| ADACTA (Gabay 2013) | Stężenie aminotransferazy alaninowej w zakresie wartości prawidłowych | 24 tyg. | 101 (62,3)^ | 162 | 117 (72,2)^ | 162 | 0,64 (0,40; 1,02) | -0,10 (-0,20; 0,003) | n/d | NIE |
| | Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej o 1. stopniu nasilenia | 24 tyg. | 50 (30,9) | 162 | 40 (24,7) | 162 | 1,36 (0,84; 2,22) | 0,06 (-0,04; 0,16) | n/d | NIE |
| | Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej o 2. stopniu nasilenia | 24 tyg. | 9 (5,6) | 162 | 3 (1,9) | 162 | 3,12 (0,83; 11,37) | 0,04 (-0,004; 0,08) | n/d | NIE |
| | Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej o 3. stopniu nasilenia | 24 tyg. | 2 (1,2)^ | 162 | 2 (1,2)^ | 162 | 1,00 (0,14; 7,19) | 0,0000 (-0,02; 0,02) | n/d | NIE |
| | Wzrost stężenia LDL z <2,59 mmol/l do >3,37 mmol/l | 24 tyg. | 5 (4,23) | 118* | 3 (2,4) | 125* | 1,80 (0,42; 7,70) | 0,02 (-0,03; 0,06) | n/d | NIE |
| | Wzrost stężenia LDL z 2,59 – 3,37 mmol/l do >3,37 mmol/l | 24 tyg. | 14 (11,9) | 118* | 14 (11,2) | 125* | 1,07 (0,49; 2,35) | 0,01 (-0,07; 0,09) | n/d | NIE |
| | Wzrost stężenia LDL z 3,37 – 4,14 mmol/l do >4,14 mmol/l | 24 tyg. | 11 (9,3) | 118* | 2 (1,6) | 125* | 6,32 (1,37; 29,16) | 0,08 (0,02; 0,13) | 12 (7; 50) | TAK |
| | Normalizacja u chorych z niedokrwistością | 24 tyg. | 26 (65,0) | 40 | 14 (43,8) | 32 | 2,39 (0,92; 6,20) | 0,21 (-0,01; 0,44) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+PLC | | ADA+PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|--|---|------------------|-------------|-----|-------------|-----|--------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| | Obniżenie liczby płytek krwi o 1. stopniu nasilenia | 24 tyg. | 15 (9,3) | 162 | 5 (3,1) | 162 | 3,20 (1,14; 9,04) | 0,06 (0,01; 0,11) | 16 (9; 100) | TAK |
| | Prawidłowa liczba neutrofilii | 24 tyg. | 123 (75,9)^ | 162 | 146 (90,1)^ | 162 | 0,35 (0,18; 0,65) | -0,14 (-0,22; -0,06) | 7 (4; 16) | TAK |
| | Obniżenie liczby neutrofilii o 1. stopniu nasilenia | 24 tyg. | 17 (10,5)^ | 162 | 8 (4,9)^ | 162 | 2,26 (0,95; 5,39) | 0,06 (-0,002; 0,11) | n/d | NIE |
| | Obniżenie liczby neutrofilii o 2. stopniu nasilenia | 24 tyg. | 19 (11,7)^ | 162 | 6 (3,7)^ | 162 | 3,45 (1,34; 8,89) | 0,08 (0,02; 0,14) | 12 (7; 50) | TAK |
| | Obniżenie liczby neutrofilii o 3. stopniu nasilenia | 24 tyg. | 4 (2,5)^ | 162 | 2 (1,2)^ | 162 | 2,03 (0,37; 11,22) | 0,01 (-0,02; 0,04) | n/d | NIE |
| | Obniżenie liczby neutrofilii o 4. stopniu nasilenia | 24 tyg. | 0 (0,0)^ | 162 | 0 (0,0)^ | 162 | n/o | 0,0000 (-0,1; 0,1) | n/d | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka (dane odczytane z wykresu – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

*chorzy, u których nie podano leków obniżających stężenie lipidów w czasie trwania badania

^dane odczytane z wykresu

3.21. Ocena bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD – porównanie pośrednie

Przeprowadzono również porównanie pośrednie wyników z badań dla TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD. Wspólną referencję stanowiło PLC+csDMARD. Do porównania pośredniego wykorzystano metaanalizy wyników dla chorych o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby:

- ⊕ badania dla TOC+csDMARD: *Baek 2018, CHARISMA, OPTION, ROSE i TOWARD*;
- ⊕ badania dla ADA+csDMARD: *Kim 2007, ORAL Standard, RA-BEAM, STAR* oraz *Weinblatt 2015*.

Oceniano następujące punkty końcowe dla 24-tygodniowego okresu obserwacji:

- ⊕ zgony;
- ⊕ zdarzenia niepożądane związane z lekiem ogółem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊕ ciężkie zakażenia ogółem;
- ⊕ zakażenia ogółem;
- ⊕ ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem.

W poniższych rozdziałach przedstawiono kolejno wyniki z poszczególnych badań dla komparatora (ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD) oraz (jeśli było to możliwe) ich metaanalizy. Następnie przedstawiono wyniki porównania pośredniego wyników uprzednio dla TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD (rozdział 3.16) z wynikami z badań dla komparatora.

3.21.1. Zgony – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD

Częstość występowania zgonów w badaniach porównujących ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD była niewielka. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 82.
Częstość występowania zgonu

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---------------|------------------|-------------|-----|-------------|------|---------------------------|----------------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| <i>Kim 2007</i> | Zgony | 24 tyg. | 1 (1,5)* | 65 | 0 (0,0) | 63 | 7,17 (0,14; 361,27) | 0,02 (-0,03; 0,06) | NIE |
| <i>ORAL Standard (van Vollenhoven 2012)</i> | | 24 tyg. | 1 (0,5)** | 204 | 0 (0,0) | 108 | 4,62 (0,07; 284,07) | 0,005 (-0,01; 0,02) | NIE |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | | 24 tyg. | 1 (0,3)*** | 330 | 2 (0,4)^ | 488 | 0,74 (0,07; 8,18) | -0,001 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <i>STAR (Furst 2003)</i> | | 24 tyg. | 1 (0,3)^ | 318 | 0 (0,0) | 318 | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,003 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <i>Weinblatt 2015</i> | | 24 tyg. | 0 (0,0) | 59 | 0 (0,0) | 61 | n/o | n/o | n/o |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | 24 tyg. | 4 (0,4) | 976 | 2 (0,2) | 1038 | 1,60 (0,40; 6,37)# | 0,002 (-0,003; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*pięćdziesięciosześcioletnia kobieta zmarła wskutek wstrząsu septycznego spowodowanego zapaleniem płuc i zespołem ostrej niewydolności oddechowej **sześćdziesięcioośmioletni mężczyzna, u którego przyczyną zgonu było zatrzymanie krążenia. Zgon został uznany za niezwiązany z leczeniem ***zgon spowodowany ostrą niewydolnością oddechową po zakażeniu protezy kolana ^przyczyną zgonu 1 chorego w grupie placebo było zapalenie płuc z powikłaniami kamicy przewodowej, natomiast drugiego chorego, który jednocześnie był na terapii ratującej, zawał mięśnia sercowego ^^siedemdziesięcioletni mężczyzna, który przyjmował MTX i prednizon, u którego rozwinął się pólpasiec; przyczyną zgonu było zakażenie opornym na leczenie *Streptococcus A*

3.21.2. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD

Zdarzenia niepożądane związane z lekiem występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach ADA+csDMARD i PLC+csDMARD. Różnice nie były znamienne statystycznie.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 83.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | ADA+ csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|--------------|----|-------------|----|-------------------|---------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| <i>Kim 2007</i> | Zdarzenia niepożądane związane z lekiem ogółem | 24 tyg. | 17 (26,2) | 65 | 18 (28,6) | 63 | 0,89 (0,41; 1,93) | -0,02 (-0,18; 0,13) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.21.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały rzadko u chorych w obu porównywanych grupach (częstość występowania wynosiła 4-5% chorych – wyniki metaanalizy badań). Nie wykazano istotności statystycznej różnic między grupami.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 84.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-------------|-----|-------------|-----|-------------------|----------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | 24 tyg. | 6 (1,8) | 330 | 22 (4,5) | 488 | 0,39 (0,16; 0,98) | -0,03 (-0,05; 0,003) | NIE |
| <i>STAR (Furst 2003)</i> | | | 17 (5,3) | 318 | 22 (6,9) | 318 | 0,76 (0,40; 1,46) | -0,02 (-0,05; 0,02) | NIE |
| <i>Weinblatt 2015</i> | | | 3 (5,1) | 59 | 2 (3,3) | 61 | 1,58 (0,25; 9,81) | 0,02 (-0,05; 0,09) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 26 (3,7) | 707 | 46 (5,3) | 867 | 0,64 (0,39; 1,05) | -0,02 (-0,04; 0,004) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.21.4. Zdarzenia niepożądane – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD (77,5% vs 69,6% na podstawie metaanalizy badań). Analizując poszczególne badania, istotności statystycznej nie stwierdzono w badaniach *Kim 2007*, *STAR* oraz *Weinblatt 2015*.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 85.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|-------------------------------------|------------------|-------------|-----|-------------|-----|--------------------|--------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>Kim 2007</i> | Zdarzenia niepożądane ogółem | 24 tyg. | 55 (84,6) | 65 | 52 (82,5) | 63 | 1,16 (0,46; 2,97) | 0,02 (-0,11; 0,15) | n/d | NIE |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | | | 224 (67,9) | 330 | 295 (60,5) | 488 | 1,38 (1,03; 1,85) | 0,07 (0,01; 0,14) | 14 (7; 100) | TAK |
| <i>STAR (Furst 2003)</i> | | | 275 (86,5) | 318 | 263 (82,7) | 318 | 1,34 (0,87; 2,06) | 0,04 (-0,02; 0,09) | n/d | NIE |
| <i>Weinblatt 2015</i> | | | 44 (74,6) | 59 | 37 (60,7) | 61 | 1,90 (0,87; 4,15) | 0,14 (-0,03; 0,30) | n/d | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 598 (77,5) | 772 | 647 (69,6) | 930 | 1,39 (1,11; 1,75)* | 0,06 (0,02; 0,10) | 16 (10; 50) | TAK |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

3.21.5. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD

Zarówno zakażenia ogółem, jak i ciężkie zakażenia ogółem występowały u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 86.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---------------------------------|------------------|--------------|-----|--------------|-----|--------------------|----------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| <i>Kim 2007</i> | Zakażenia ogółem | 24 tyg. | 24 (36,9)* | 65 | 22 (34,9)* | 63 | 1,09 (0,53; 2,25) | 0,02 (-0,15; 0,19) | NIE |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | | | 110 (33,3) | 330 | 134 (27,5) | 488 | 1,32 (0,98; 1,79) | 0,06 (-0,01; 0,12) | NIE |
| <i>STAR (Furst 2003)</i> | | | 166 (52,2)** | 318 | 157 (49,4)** | 318 | 1,12 (0,82; 1,53) | 0,03 (-0,05; 0,11) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 300 (42,1) | 713 | 313 (36,0) | 869 | 1,21 (0,98; 1,49) | 0,04 (-0,001; 0,09) | NIE |
| <i>Kim 2007</i> | Ciężkie zakażenia ogółem | 24 tyg. | 3 (4,6) | 65 | 0 (0,0) | 63 | 7,39 (0,76; 72,40) | 0,05 (-0,01; 0,10) | NIE |
| <i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i> | | | 2 (0,6) | 330 | 7 (1,4) | 488 | 0,42 (0,09; 2,03) | -0,01 (-0,02; 0,01) | NIE |
| <i>STAR (Furst 2003)</i> | | | 4 (1,3) | 318 | 6 (1,9) | 318 | 0,66 (0,19; 2,37) | -0,01 (-0,03; 0,01) | NIE |
| <i>Wynik metaanalizy</i> | | | 9 (1,3) | 713 | 13 (1,5) | 869 | 0,81 (0,35; 1,89) | -0,002 (-0,01; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*TEAE

**wśród najczęściej (≥5%) występujących zakażeń wymieniono: zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego, zapalenie zatok, objawy grypopodobne oraz katar

3.21.6. Zaburzenia żołądka i jelit – wyniki dla porównania ADA+csDMARD względem csDMARD

Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem raportowano jedynie u 3 (0,6%) chorych w grupie kontrolnej. W grupie ADA+csDMARD nie stwierdzono tych zdarzeń u żadnego chorego. Nie wykazano istotności statystycznej różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-------------|-----|-------------|-----|-------------------|----------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| RA-BEAM (Taylor 2017) | Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem | 24 tyg. | 0 (0,0) | 330 | 3 (0,6) | 488 | 0,19 (0,02; 1,88) | -0,01 (-0,01; 0,002) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

3.21.7. Ocena bezpieczeństwa – wyniki dla porównania pośredniego TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD

Porównanie pośrednie wyników dla TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD poprzez wspólną referencję PLC+csDMARD wykazało zbliżony profil bezpieczeństwa ze względu na częstość występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ogółem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem, a także zakażeń ogółem.

Jedynie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zakażeń ogółem oraz ciężkich zaburzeń żołądka i jelit ogółem stwierdzono wyniki porównania istotne statystycznie na niekorzyść tocilizumabu. Niemniej jednak warto zauważyć, iż zdarzenia te raportowano u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach w obu badaniach (od <1 do 7% chorych).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 88.

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD

| Badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD* | | | | Badanie dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD** | | | | Wynik porównania pośredniego | | | | |
|---|------|-------------|-----|---|-------------|-----|-------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----|-----|
| TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS | |
| n (%) | N | n (%) | N | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zgony w czasie 24 tyg. | | | | | | | | | | | | |
| 5 (0,4) | 1259 | 2 (0,3) | 670 | 1,12 (0,25; 5,02) | 4 (0,4) | 976 | 2 (0,2) | 1038 | 1,60 (0,40; 6,37) | OR=0,70 (0,09; 5,39) | n/d | NIE |
| | | | | 0,00 (-0,01; 0,01) | | | | | 0,002 (-0,003; 0,01) | RD=0,00 (-0,01; 0,01) | | |
| Zdarzenia niepożądane związane z lekiem ogółem | | | | | | | | | | | | |
| 152 (14,4) | 1056 | 82 (12,3) | 669 | 2,37 (1,69; 3,32) | 17 (26,2) | 65 | 18 (28,6) | 63 | 0,89 (0,41; 1,93) | OR=2,66 (1,14; 6,20) | n/d | NIE |
| | | | | 0,18 (-0,11; 0,48) | | | | | -0,02 (-0,18; 0,13) | RD=0,20 (-0,13; 0,53) | | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem | | | | | | | | | | | | |
| 1060 (72,4) | 1465 | 535 (61,2) | 874 | 1,67 (1,40; 2,00) | 598 (77,5) | 772 | 647 (69,6) | 930 | 1,39 (1,11; 1,75) | OR=1,20 (0,90; 1,60) | n/d | NIE |
| | | | | 0,11 (0,07; 0,15) | | | | | 0,06 (0,02; 0,10) | RD=0,05 (-0,01; 0,11) | | |

| Badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD* | | | | Badanie dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD** | | | | Wynik porównania pośredniego | | | | |
|--|------|-------------|-----|---|-------------|-----|-------------|------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------|-----|
| TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | OR/RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
| n (%) | N | n (%) | N | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | | | | | | | | | | | | |
| 97 (6,8) | 1417 | 41 (5,0) | 823 | 1,41 (0,96; 2,06) | 26 (3,7) | 707 | 46 (5,3) | 867 | 0,64 (0,39; 1,05) | OR=2,20 (0,18; 4,12) | 25 (14; 100) | TAK |
| | | | | 0,02 (-0,00; 0,04) | | | | | -0,02 (-0,04; 0,004) | | | |
| Zakażenia ogółem | | | | | | | | | | | | |
| 386 (36,6) | 1056 | 199 (29,7) | 669 | 1,33 (1,07; 1,63) | 300 (42,1) | 713 | 313 (36,0) | 869 | 1,21 (0,98; 1,49) | OR=1,10 (0,82; 1,48) | n/d | NIE |
| | | | | 0,06 (0,02; 0,11) | | | | | 0,04 (-0,001; 0,09) | | | |
| Ciężkie zakażenia ogółem | | | | | | | | | | | | |
| 38 (3,0) | 1259 | 10 (1,5) | 670 | 2,15 (1,06; 4,33) | 9 (1,3) | 713 | 13 (1,5) | 869 | 0,81 (0,35; 1,89) | OR=2,65 (0,89; 7,96) | 50 (25; 200) | TAK |
| | | | | 0,02 (0,002; 0,03) | | | | | -0,002 (-0,01; 0,01) | | | |
| Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem | | | | | | | | | | | | |
| 11 (1,1) | 1008 | 2 (0,3) | 618 | 3,52 (0,75; 16,50) | 0 (0,0) | 330 | 3 (0,6) | 488 | 0,19 (0,02; 1,88) | OR=18,53 (1,19; 289,09) | 50 (33; 100) | TAK |

| Badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD* | | | | Badanie dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD** | | | | Wynik porównania pośredniego | | | | |
|--|---|-------------|---|---|-------------|---|-------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------|----|
| TOC+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | ADA+csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR/RD (95% CI) | RD=0,02 (0,01; 0,03) | NNH (95% CI) | IS |
| n (%) | N | n (%) | N | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| | | | | 0,01 (-0,0001; 0,02) | | | | | -0,01 (-0,01; 0,002) | | | |
| GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | | | |

*badania dla porównania TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD: metaanaliza badań *Baek 2018*, *ROSE* i *TOWARD* dla oceny zgonów i ciężkich zakażeń ogółem; metaanaliza badań *CHARISMA*, *Baek 2018*, *OPTION* i *TOWARD* dla oceny zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ogółem oraz oceny zakażeń ogółem; metaanaliza badań *Baek 2018*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD* dla oceny zdarzeń niepożądanych ogółem; metaanaliza badań *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD* dla oceny ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; metaanaliza badań *OPTION* i *TOWARD* dla oceny ciężkich zaburzeń żołądka i jelit ogółem

**badania dla porównania ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD: metaanaliza badań *Kim 2007*, *ORAL Standard*, *RA-BEAM*, *STAR*, *Weinblatt 2015* dla oceny zgonów; badanie *Kim 2007* dla oceny zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ogółem; metaanaliza badań *Kim 2007*, *RA-BEAM*, *STAR*, *Weinblatt 2015* dla oceny zdarzeń niepożądanych ogółem; metaanaliza badań *RA-BEAM*, *STAR*, *Weinblatt 2015* dla oceny ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem; metaanaliza badań *Kim 2007*, *RA-BEAM*, *STAR* dla oceny zakażeń ogółem oraz ciężkich zakażeń ogółem; badanie *RA-BEAM* dla oceny ciężkich zaburzeń żołądka i jelit ogółem

3.22. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania TOC względem ADA

Analizę profilu bezpieczeństwa tocilizumabu w porównaniu z adalimumabem przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego oraz porównania pośredniego.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa tocilizumabu względem adalimumabu w leczeniu chorych na RZS. Odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w ocenie zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych, a jedyne różnice zaobserwowano w częstości występowania niektórych zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych. Należy pamiętać, iż wyniki pochodzą z badania, w którym uczestniczyli chorzy z ciężką aktywnością choroby, a chorzy w badaniu otrzymywali TOC lub ADA w monoterapii (chorym nie podawano leczenia skojarzonego csDMARD).

Wyniki porównania pośredniego uzyskane w populacji chorych o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby również wskazują na porównywalność profilu bezpieczeństwa tocilizumabu względem adalimumabu. Świadczy o tym brak różnic znamienych statystycznie w ocenie częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ogółem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem, a także zakażeń ogółem. Jedynie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zakażeń ogółem oraz ciężkich zaburzeń żołądka i jelit ogółem stwierdzono wyniki porównania istotne statystycznie na niekorzyść tocilizumabu. Niemniej jednak warto zauważyć, iż zdarzenia te raportowano u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach w obu badaniach (od <1 do 7% chorych).

3.23. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa TOC s.c. podawanego co 2 tygodnie + csDMARD

3.23.1. Ocena bezpieczeństwa TOC s.c. podawanego co 2 tygodnie +csDMARD względem PLC+csDMARD

Dodatkowo postanowiono przedstawić ocenę bezpieczeństwa tocilizumabu s.c. podawanego w skojarzeniu z csDMARD względem PLC+csDMARD na podstawie danych z badania *BREVACTA*.

W badaniu tym tocilizumab podawano w schemacie dawkowania odmiennym od podstawowo zalecanego. Zgodnie z ChPL RoActemra® tocilizumab podskórnie zaleca się podawać w odstępach tygodniowych, natomiast w badaniu *BREVACTA* lek ten podawano co 2 tygodnie.

Uznano jednakże że badanie to stanowi dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Oceniano następujące punkty końcowe w 24-tygodniowym okresie obserwacji:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

3.23.1.1. Zgony

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów u chorych w badaniu *BREVACTA*.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 89.
Częstość występowania zgonu

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC s.c. q2w +csDMARD | | PLC+ csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---------------|------------------|-----------------------|-----|--------------|-----|-------------------|---------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Zgon | 24 tyg. | 3 (0,7)* | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,5 (0,41; 49,82) | 0,01 (-0,004; 0,02) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*przyczyną zgonów były: posocznica spowodowana *Hemophilus influenzae*, posocznica (najprawdopodobniej spowodowana przyczynami żołądkowo-jelitowymi) oraz zakażenie dolnych dróg oddechowych z powikłaniami; wszystkie 3 zgony uznano za związane z leczeniem

3.23.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie chorych otrzymujących TOC s.c co 2 tygodnie względem grupy kontrolnej w 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 90.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC s.c. q2w +csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|--------------------------------------|------------------|-----------------------|-----|-------------|-----|---------------------|----------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | 24 tyg. | 20 (4,6) | 437 | 8 (3,7) | 218 | 1,26 (0,55; 2,91) | 0,01 (-0,02; 0,04) | NIE |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Ciężkie zakażenia ogółem | 24 tyg. | 9 (2,1) | 437 | 4 (1,8) | 218 | 1,13 (0,34; 3,69) | 0,002 (-0,02; 0,02) | NIE |
| | Ciężkie zakażenia oportunistyczne | | 0 (0,0) | 437 | 1 (0,5) | 218 | 0,05 (0,0008; 3,17) | -0,005 (-0,02; 0,01) | NIE |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Gruźlakorak trzustki | 24 tyg. | 1 (0,2) | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,48 (0,07; 286,62) | 0,002 (-0,01; 0,01) | NIE |
| | Rak trzustki | | 1 (0,2) | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,48 (0,07; 286,62) | 0,002 (-0,01; 0,01) | NIE |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Ciężkie reakcje nadwrażliwości | 24 tyg. | 0 (0,0) | 437 | 0 (0,0) | 218 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| Zaburzenia serca | | | | | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Zawał mięśnia sercowego | 24 tyg. | 0 (0,0) | 437 | 1 (0,5) | 218 | 0,05 (0,0008; 3,17) | -0,005 (-0,02; 0,01) | NIE |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Krwotok z uchyłków jelita grubego | 24 tyg. | 1 (0,2)* | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,48 (0,07; 286,62) | 0,002 (-0,01; 0,01) | NIE |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Ciężkie zaburzenia czynności wątroby | 24 tyg. | 0 (0,0) | 437 | 0 (0,0) | 218 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | NIE |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | |

*u chorego w wywiadzie rozpoznano krwawienie z uchyłków jelita grubego, ale spełniał on kryteria włączenia do badania. Według gastroenterologa leczonego chorego krwotok z uchyłków jelita grubego (ciężkie zdarzenie niepożądane) stanowił nawrót wcześniejszego krwawienia. Badacz uznał zdarzenie za niezwiązane z badanym lekiem, nie stwierdzono również związku z małopłytkowością

3.23.1.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (63% vs 58%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w ocenie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w ocenie większości poszczególnych zdarzeń. Jedyne różnice istotne statystycznie raportowano w przypadku częstości występowania rumienia oraz niektórych zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych dotyczących wzrostu aktywności AIAT, AspAT, występowania neutropenii, spadku liczby płytek krwi, wzrostu stężenia cholesterolu ogółem oraz frakcji LDL. Wyniki badania *BREVACTA* dla tocilizumabu podawanego s.c. co 2 tygodnie były spójne z wynikami badań dla tocilizumabu podawanego i.v. przedstawione w rozdziale 3.17.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 91.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC s.c. q2w +csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|---|------------------|-----------------------|-----|-------------|-----|---------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| BREVACTA (Kivitz 2014) | Zdarzenia niepożądane ogółem* | 24 tyg. | 274 (62,7) | 437 | 126 (57,8) | 218 | 1,23 (0,88; 1,71) | 0,05 (-0,03; 0,13) | n/d | NIE |
| | Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia | | 9 (2,1)** | 437 | 3 (1,4) | 218 | 1,51 (0,40; 5,62) | 0,01 (-0,01; 0,03) | n/d | NIE |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | | | | | | |
| BREVACTA (Kivitz 2014) | Zakażenia ogółem | 24 tyg. | 131 (30,0) | 437 | 61 (28,0) | 218 | 1,10 (0,77; 1,58) | 0,02 (-0,05; 0,09) | n/d | NIE |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | | | | | | | |
| BREVACTA (Kivitz 2014) | Rak podstawno-komórkowy | 24 tyg. | 1 (0,2) | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,48 (0,07; 286,62) | 0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | | | | | | |
| BREVACTA (Kivitz 2014) | Udar | 24 tyg. | 0 (0,0) | 437 | 0 (0,0) | 218 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| BREVACTA (Kivitz 2014) | Choroby demielinizacyjne | 24 tyg. | 0 (0,0) | 437 | 0 (0,0) | 218 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | | | | | | | |
| BREVACTA (Kivitz 2014) | Krwiak | 24 tyg. | 5 (1,1) | 437 | 3 (1,4) | 218 | 0,83 (0,20; 3,50) | -0,002 (-0,02; 0,02) | n/d | NIE |
| | Anafilaksja | | 0 (0,0) | 437 | 0 (0,0) | 218 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC s.c. q2w +csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|--|------------------|---------------------------|-----|-----------------------|-----|---------------------|-----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | | | | | | | |
| <i>BREVACTA (Kivitz 2014)</i> | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 24 tyg. | 28 (6,4) | 437 | 14 (6,4) | 218 | 1,00 (0,51; 1,94) | -0,0001 (-0,04; 0,04) | n/d | NIE |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | | | | | | |
| <i>BREVACTA (Kivitz 2014)</i> | Perforacja przewodu pokarmowego | 24 tyg. | 0 (0,0) | 437 | 0 (0,0) | 218 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | | | | | | |
| <i>BREVACTA (Kivitz 2014)</i> | Stłuszczenie wątroby w 1. stopniu nasilenia | 24 tyg. | 1 (0,2) [^] | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,48 (0,07; 286,62) | 0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | | | | | | | | |
| <i>BREVACTA (Kivitz 2014)</i> | Rumień | 24 tyg. | 10 (2,3) | 437 | 1 (0,5) | 218 | 5,08 (0,65; 39,96) | 0,02 (0,002; 0,03) | 50 (33; 500) | TAK |
| | Świąd | | 3 (0,7) | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,50 (0,41; 49,82) | 0,01 (-0,004; 0,02) | n/d | NIE |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | | | | | | |
| <i>BREVACTA (Kivitz 2014)</i> | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia | 24 tyg. | 31 (7,1) ^{^^} | 437 | 9 (4,1) ^{^^} | 218 | 1,77 (0,83; 3,79) | 0,03 (-0,01; 0,07) | n/d | NIE |
| | Ból | | 11 (2,5) | 437 | 5 (2,3) | 218 | 1,10 (0,38; 3,21) | 0,002 (-0,02; 0,03) | n/d | NIE |
| Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych | | | | | | | | | | |
| <i>BREVACTA (Kivitz 2014)</i> | Zaburzenia aktywności AIAT lub AspAT | 24 tyg. | 144 (32,9) ^{^^^} | 437 | 28 (12,8) | 218 | 3,33 (2,14; 5,20) | 0,20 (0,14; 0,26) | 5 (3; 7) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC s.c. q2w +csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|-------------------------------|---|------------------|-----------------------|-----|-------------|-----|---------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>BREVACTA (Kivitz 2014)</i> | Wzrost aktywności AIAT względem wartości początkowych (norma do 3-krotności GGN) | 24 tyg. | 143 (32,7) | 437 | 28 (12,8) | 218 | 3,30 (2,12; 5,15) | 0,20 (0,14; 0,26) | 5 (3; 7) | TAK |
| <i>BREVACTA (Kivitz 2014)</i> | Wzrost aktywności AIAT względem wartości początkowych (norma do >3 do 5-krotności GGN) | 24 tyg. | 7 (1,6) | 437 | 4 (1,8) | 218 | 0,87 (0,25; 3,01) | -0,002 (-0,02; 0,02) | n/d | NIE |
| <i>BREVACTA (Kivitz 2014)</i> | Wzrost aktywności AIAT względem wartości początkowych (norma do 5-krotności GGN) | 24 tyg. | 1 (0,2) | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,48 (0,07; 286,62) | 0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| <i>BREVACTA (Kivitz 2014)</i> | Wzrost aktywności AspAT względem wartości początkowych (norma do 3-krotności GGN) | 24 tyg. | 103 (23,6) | 437 | 25 (11,5) | 218 | 2,38 (1,49; 3,82) | 0,12 (0,06; 0,18) | 8 (5; 16) | TAK |
| <i>BREVACTA (Kivitz 2014)</i> | Wzrost aktywności AspAT względem wartości początkowych (norma do >3 do 5-krotności GGN) | 24 tyg. | 2 (0,5) | 437 | 2 (0,9) | 218 | 0,50 (0,07; 3,55) | -0,005 (-0,02; 0,01) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC s.c. q2w +csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|-------------------------------|---|------------------|------------------------|-----|-------------|-----|---------------------|----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Wzrost aktywności AspAT względem wartości początkowych (norma do 5-krotności GGN) | 24 tyg. | 0 (0,0) | 437 | 0 (0,0) | 218 | n/o | 0,00 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Neutropenia w 1. stopniu nasilenia (1500/mm ³ do <DGN) | 24 tyg. | 50 (11,4) [#] | 437 | 8 (3,7) | 218 | 3,39 (1,58; 7,29) | 0,08 (0,04; 0,12) | 12 (8; 25) | TAK |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Neutropenia w 2. stopniu nasilenia (1000 do <1500/mm ³) | 24 tyg. | 22 (5,0) | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,70 (1,91; 11;59) | 0,05 (0,03; 0,07) | 20 (14; 33) | TAK |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Neutropenia w 3. stopniu nasilenia (500 do <1000/mm ³) | 24 tyg. | 15 (3,4) | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,63 (1,56; 13,70) | 0,03 (0,02; 0,05) | 33 (20; 50) | TAK |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Neutropenia w 4. stopniu nasilenia (<500/mm ³) | 24 tyg. | 1 (0,2) ^{##} | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,48 (0,07; 286,62) | 0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Spadek liczby płytek krwi w 1. stopniu nasilenia (75 tys/μl do <DGN) | 24 tyg. | 29 (6,6) | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,78 (2,17; 10,54) | 0,07 (0,04; 0,09) | 14 (11; 25) | TAK |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Spadek liczby płytek krwi w 2. stopniu nasilenia (50 tys/μl do <75 tys/μl) | 24 tyg. | 2 (0,5) | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,49 (0,24; 85,16) | 0,005 (-0,005; 0,01) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC s.c. q2w +csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|-------------------------------|--|------------------|-----------------------|-----|-------------|-----|--------------------|-----------------------|--------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Wzrost stężenia cholesterolu ogółem (od 200 do <240 mg/dl) | 24 tyg. | 79 (18,1) | 437 | 15 (6,9) | 218 | 2,99 (1,68; 5,32) | 0,11 (0,06; 0,16) | 9 (6; 16) | TAK |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Wzrost stężenia cholesterolu ogółem (do ≥240 mg/dl) | 24 tyg. | 26 (5,9) | 437 | 3 (1,4) | 218 | 4,53 (1,36; 15,15) | 0,05 (0,02; 0,07) | 20 (14; 50) | TAK |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (od <40 mg/dl do 40-60 mg/dl) | 24 tyg. | 22 (5,0) | 437 | 13 (6,0) | 218 | 0,84 (0,41; 1,69) | -0,01 (-0,5; 0,03) | n/d | NIE |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (od <40 mg/dl do ≥60 mg/dl) | 24 tyg. | 1 (0,2) | 437 | 1 (0,5) | 218 | 0,50 (0,03; 8,00) | -0,002 (-0,01; 0,01) | n/d | NIE |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL (z 100 mg/dl do <130 mg/dl) | 24 tyg. | 58 (13,3) | 437 | 18 (8,3) | 218 | 1,70 (0,98; 2,96) | 0,05 (0,002; 0,10) | 20 (10; 500) | TAK |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL (z 130 mg/dl do <160 mg/dl) | 24 tyg. | 17 (3,9) | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,65 (1,67; 12,91) | 0,04 (0,02; 0,06) | 25 (16; 50) | TAK |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL (do ≥160 mg/dl) | 24 tyg. | 4 (0,9) | 437 | 0 (0,0) | 218 | 4,51 (0,56; 36,24) | 0,009 (-0,002; 0,021) | n/d | NIE |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2014) | Wzrost stężenia trójglicerydów (z <150 mg/dl do 150-500 mg/dl) | 24 tyg. | 69 (15,8) | 437 | 15 (6,9) | 218 | 2,54 (1,41; 4,55) | 0,09 (0,04; 0,14) | n/d | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC s.c. q2w +csDMARD | | PLC+csDMARD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|---------------|------------------|-----------------------|---|-------------|---|-------------|-------------|--------------|----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | |

*w publikacji podano również informację, iż zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania obserwowano częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej

**podobne wyniki bezpieczeństwa obserwowano w przypadku chorych otrzymujących terapię ratunkową

^u chorego wystąpił również wzrost aktywności AIAT (<5 GGN) i AspAT (<3 GGN), chory wycofał się z badania

^^w 1. lub 2. stopniu nasilenia, które nie wymagały przerwania leczenia, ani wycofania chorego z badania

^^^1 chory wycofał się z badania ze względu na podwyższoną aktywność transaminaz

#według autorów publikacji 11,6% nieznaną jest przyczyna rozbieżności

###chory wycofał się z udziału w badaniu, w momencie rozpoczęcia badania występowała u niego neutropenia o 2. stopniu nasilenia

3.23.2. Ocena długookresowego bezpieczeństwa tocilizumabu s.c.

W ramach uzupełnienia analizy przedstawiono wyniki przedłużenia badania *BREVACTA* z publikacji *Kivitz 2018*. Okres obserwacji wynosił 96 tygodni. Ponieważ w ramach przedłużenia badania po 24 tygodniach badania chorzy z grupy placebo zostali przydzieleni do leczenia tocilizumabem, przedstawiono wyłącznie wyniki dla grupy TOC+csDMARD.

Ponadto zaprezentowano wyniki z publikacji *Kivitz 2016* dotyczące profilu bezpieczeństwa chorych leczonych tocilizumabem podawanym podskórnym, którzy ukończyli uprzednio badanie *BREVACTA* lub *SUMMACTA*. W ramach tego badania chorzy otrzymywali TOC s.c. co tydzień (qw) lub co 2 tygodnie (q2w) przez kolejne 84 tygodni. Analizie poddano dane dla obu grup osobno.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.23.2.1. Zgony

W czasie 96 tygodni trwania badania zgony raportowano u 7 (1,6%) chorych otrzymujących TOC s.c. W przedłużeniu badania o 84 tygodnie (dane dla chorych z badania *BREVACTA* i *SUMMACTA*) nie obserwowano dodatkowych przypadków zgonów.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 92.
Częstość występowania zgonu

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | Dawka TOC | TOC s.c.+csDMARD | |
|--|---------------|----------------------|-----------|------------------|-----|
| | | | | n (%) | N |
| <i>BREVACTA</i> (<i>Kivitz 2018</i>) | Zgony ogółem | 96 tyg. | TOC q2w | 7 (1,6)* | 437 |
| <i>BREVACTA+SUMMACTA</i> (<i>Kivitz 2016</i>) | | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 0 (0,0) | 173 |
| | | | TOC q2w | 0 (0,0) | 44 |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | |

*w przedłużeniu badania u 2 chorych zgon nastąpił wskutek zawału mięśnia sercowego, u 1 chorego wskutek gorączki i u 1 chorego wskutek duszniczy bolesnej

3.23.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano 69 razy u 437 chorych w czasie 96 tygodnia trwania badania *BREVACTA*. W przedłużeniu badań *BREVACTA* i *SUMMACTA* ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 11% i 9% chorych otrzymujących odpowiednio TOC co tydzień lub co 2 tygodnie. Najczęściej raportowano występowanie ciężkich zakażeń ogółem: 20 zdarzeń na 437 chorych w czasie 96 tygodni badania *BREVACTA* oraz 11 zdarzeń na 217 chorych w czasie 84-tygodniowego przedłużenia. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z marginalną częstością (<10 zdarzeń).

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 93.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń)

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | Dawka TOC | TOC s.c.+csDMARD | |
|---|---|----------------------|-----------|------------------|-----|
| | | | | Liczba zdarzeń | N |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2018) | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | 96 tyg. | TOC q2w | 69 | 437 |
| <i>BREVACTA</i> + <i>SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 30* | 173 |
| | | | TOC q2w | 7** | 44 |
| <i>BREVACTA</i> + <i>SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 7 (4,0)*** | 173 |
| | | | TOC q2w | 2 (4,5)*** | 44 |
| <i>BREVACTA</i> + <i>SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania/przerwania leczenia | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 9 (5,2)*** | 173 |
| | | | TOC q2w | 1 (2,3)*** | 44 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2018) | Ciężkie zakażenia ogółem | 96 tyg. | TOC q2w | 20^ | 437 |
| <i>BREVACTA</i> + <i>SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 8 | 173 |
| | | | TOC q2w | 3 | 44 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> + <i>SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | Rak podstawno-komórkowy | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 0 | 173 |
| | | | TOC q2w | 1 | 44 |
| <i>BREVACTA</i> + <i>SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | Endometrialny mięsak podścieliskowy macicy | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 1 | 173 |
| | | | TOC q2w | 0 | 44 |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | Dawka TOC | TOC s.c.+csDMARD | |
|--|--|----------------------|-----------|------------------|-----|
| | | | | Liczba zdarzeń | N |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2018) | Ciężka reakcja nadwrażliwości | 96 tyg. | TOC q2w | 1 | 437 |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | |
| <i>BREVACTA+SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | Udar | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 5 | 173 |
| | | | TOC q2w | 0 | 44 |
| | Choroby demielinizacyjne | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 0 | 173 |
| | | | TOC q2w | 0 | 44 |
| Zaburzenia serca | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2018) | Ciężki zawał mięśnia sercowego | 96 tyg. | TOC q2w | 2 | 437 |
| <i>BREVACTA+SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | Zawał mięśnia sercowego | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 0 | 173 |
| | | | TOC q2w | 0 | 44 |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2018) | Ciężki krwotok | 96 tyg. | TOC q2w | 1 | 437 |
| <i>BREVACTA+SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 0 | 173 |
| | | | TOC q2w | 1 | 44 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | |
| <i>BREVACTA+SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | Choroba uchyłkowa jelita z perforacją | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 1 | 173 |
| | | | TOC q2w | 0 | 44 |
| <i>BREVACTA+SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | Wrzód żołądka z perforacją | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 1 | 173 |
| | | | TOC q2w | 0 | 44 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | |
| <i>BREVACTA+SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | Ciężkie zaburzenia czynności wątroby | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 0 | 173 |
| | | | TOC q2w | 0 | 44 |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | |

*19 (11,0%) chorych

**4 (9,1%) chorych

***liczba chorych n (%)

^wystąpiły u 16 chorych

3.23.2.3. Zdarzenia niepożądane

Odnotowano 2050 przypadków zdarzeń niepożądanych ogółem na 437 chorych w badaniu *BREVACTA* (96 tyg.) oraz 954 zdarzeń na 217 chorych w przedłużeniu badań *BREVACTA* i

SUMMACTA. Stosunkowa wysoka częstość występowania dotyczyła zakażeń ogółem oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 94.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń)

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | Dawka TOC | TOC s.c.+csDMARD | |
|---|--|----------------------|-----------|--------------------|-----|
| | | | | Liczba zdarzeń | N |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2018) | Zdarzenia niepożądane ogółem | 96 tyg. | TOC q2w | 2050 | 437 |
| <i>BREVACTA+SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 821* | 173 |
| | | | TOC q2w | 133** | 44 |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2018) | Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania | 96 tyg. | TOC q2w | 26 | 437 |
| <i>BREVACTA+SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 14 (8,1)*** | 173 |
| | | | TOC q2w | 2 (4,5)*** | 44 |
| <i>BREVACTA+SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania/ przerwania leczenia | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 85 (49,1)*** | 173 |
| | | | TOC q2w | 12 (27,3)*** | 44 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2018) | Zakażenia ogółem | 96 tyg. | TOC q2w | 533 [^] | 437 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2018) | Nowotwory ogółem | 96 tyg. | TOC q2w | 6 ^{^^} | 437 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2018) | Reakcja nadwrażliwości | 96 tyg. | TOC q2w | 32 | 437 |
| <i>BREVACTA+SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 6 | 173 |
| | | | TOC q2w | 0 | 44 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | |
| <i>BREVACTA</i> (Kivitz 2018) | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia | 96 tyg. | TOC q2w | 122 ^{^^^} | 437 |
| <i>BREVACTA+SUMMACTA</i> (Kivitz 2016) | | 96-97 tyg. + 84 tyg. | TOC qw | 28 | 173 |
| | | | TOC q2w | 1 | 44 |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | |

*146 (84,4%) chorych

**33 (75,0%) chorych

***liczba chorych n (%)

[^]podczas przedłużenia badania u 2 chorych wystąpiły zakażenia oportunistyczne, w tym kandydoza przełyku i atypowe zapalenie płuc

^{^^}3 z nich raportowano u 3 chorych podczas przedłużenia badania, w tym rak odbytnicy, rak jajnika i nowotwór tarczycy

^{^^^}wystąpiły u 39 chorych, najczęściej zgłaszano rumień i ból w 1. stopniu nasilenia

3.24. Ocena długookresowego bezpieczeństwa TOC

Na podstawie wyników z badania *Baek 2018* możliwa była ocena długookresowego bezpieczeństwa tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z csDMARD. Okres obserwacji obejmujący przedłużenie badania wynosił łącznie 72 tygodnie (24 tygodnie badania randomizowanego + 48 tygodni przedłużenia badania). W ramach przedłużenia, 89 chorych z obu grup początkowych otrzymywało TOC i.v. w dawce 8 mg.

Dodatkowo długookresowe bezpieczeństwo TOC oceniano na podstawie wyników z badania *LITHE* raportowanych dla okresu 2 i 5 lat (104 i 260 tyg.). W badaniu *LITHE* chorych pierwotnie zrandomizowano do otrzymywania zaślepionego TOC+csDMARD (i.v. w dawce 8 mg lub 4 mg) lub PLC+csDMARD. Po ukończeniu 1. roku badania większość chorych zmieniło terapię na TOC 8 mg podawany w sposób niezaślepiony. Po ukończeniu drugiego roku badania chorzy mogli dołączyć do otwartego, jednoramiennego przedłużenia badania.

W 52. tygodniu 68% chorych przyjmujących zaślepione PLC+csDMARD oraz 62% chorych przyjmujących zaślepione TOC 8 mg/kg + csDMARD zmieniło terapię na TOC 8 mg/kg + csDMARD podawane w sposób niezaślepiony. Odpowiednio jedynie 15% i 23% chorych pozostało przy pierwotnie przypisanej interwencji. Pod koniec drugiego roku badania (okres obserwacji 104 tygodnie) z 287 chorych pierwotnie zrandomizowanych do przyjmowania PLC (w 0. tygodniu badania), którzy pozostali w badaniu, jedynie 22 (7,7%) chorych wciąż przyjmowało pierwotnie przypisaną terapię. W grupie chorych pierwotnie otrzymujących TOC 8 mg/kg utrzymało się 49 (15,8%) z 311 chorych zrandomizowanych, którzy pozostali w badaniu. Wyniki z publikacji *Fleischmann 2013* dla TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD przedstawione dla okresów obserwacji powyżej 52 tygodni są więc nieporównywalne, gdyż w rzeczywistości większość chorych w grupie PLC+csDMARD od początku drugiego roku badania przyjmowała aktywne leczenie.

W publikacji *Kremer 2016* wyniki przedstawiono łącznie dla całej populacji TOC, czyli wszystkich chorych, którzy w badaniu otrzymali co najmniej jedną dawkę TOC. W grupie tej znajdowali się wszyscy chorzy, którzy w trakcie badania przyjmowali TOC w dawce 8 mg/kg

lub 4 mg/kg (wyniki dla tej grupy nie były przedstawiane w niniejszej analizie) oraz chorzy pierwotnie przypisani do grupy PLC+csDMARD, którzy zmienili terapię na ratunkową w pierwszym etapie badania lub w etapie otwartym rozpoczęli przyjmowanie TOC 8 mg/kg.

W niniejszej analizie długookresowe bezpieczeństwo przedstawione jest na podstawie publikacji *Fleischmann 2013* oraz *Kremer 2016* dla wszystkich chorych, którzy w badaniu *LITHE* przyjęli co najmniej 1 dawkę TOC – dane zbiorcze odpowiednio dla 983 chorych (104 tyg.) oraz 1149 chorych (260 tyg.). W 104. tygodniu spośród 983 chorych, u 451 chorych zmieniona została terapia z TOC 4 mg lub PLC na TOC 8 mg.

3.24.1. Zgony

W ramach przedłużeń badań raportowano marginalną liczbę przypadków zgonów u chorych: 1 zgon w czasie 72 tygodni, 8 zgonów (0,8% chorych) w czasie 104 tygodni oraz 22 zgonów (1,9% chorych) w czasie 260 tygodni (5 lat).

Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 95.
Częstość występowania zgonu

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | |
|--|---------------|------------------|-------------|------|
| | | | n (%) | N |
| <i>Baek 2018</i> | Zgony ogółem | 72 tyg. | 1 (1,1)* | 89 |
| <i>LITHE</i> (<i>Fleischmann 2013</i>) | | 104 tyg. | 8 (0,8)** | 983 |
| <i>LITHE</i> (<i>Kremer 2016</i>) | | 260 tyg. | 22 (1,9)*** | 1149 |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | |

*zgon nastąpił wskutek posocznicy z powodu wystąpienia zakażenia dróg moczowych

**przyczyny zgonu: rak połączenia przełykowo-żołądkowego, czerniak złośliwy z przerzutami, gruczolakorak płuc z przerzutami, kardiomiopatia, krwotok mózgowy, zakażenie żołądka lub jelit, odoskrzelowe zapalenie płuc, sepsa (chorzy przyjmujący TOC 8 mg). Ogólnie w ciągu 104 tygodni badania wystąpiło 10 zgonów, w tym 4 w ciągu 2. roku. Wszyscy chorzy, którzy zmarli w ciągu 2. roku badania otrzymywali terapię TOC 8 mg/kg + MTX jako pierwotną terapię lub po zmianie terapii z TOC 4 mg/kg + MTX

***12 chorych zmarło w okresie od 3. do 5. roku badania

3.24.2. Działania niepożądane

W 72-tygodniowym okresie obserwacji w badaniu *Baek 2018* raportowano wystąpienie 298 działań niepożądanych u 74% chorych, wśród których najczęściej wymieniano: zapalenie

gardła, zwiększoną aktywność AIAT i AspAT, leukopenię, granulocytopenię i hipercholesterolemię. Wystąpienie zakażeń ogółem odnotowano wśród 42% chorych, a reakcje związane z infuzją u 7% chorych.

Ponadto stwierdzono wystąpienie 19 ciężkich działań niepożądanych u 14 (16%) chorych, w tym 9 ciężkich zakażeń u 7 (8%) chorych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96.
Częstość występowania działań niepożądanych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | |
|---|--------------------------------------|------------------|-------------|----|
| | | | n (%) | N |
| <i>Baek 2018</i> | Działania niepożądane ogółem | 72 tyg. | 66 (74,2)* | 89 |
| <i>Baek 2018</i> | Zakażenia ogółem | 72 tyg. | 37 (41,6)** | 89 |
| <i>Baek 2018</i> | Reakcje związane z infuzją | 72 tyg. | 6 (6,7)*** | 89 |
| Ciężkie działania niepożądane | | | | |
| <i>Baek 2018</i> | Ciężkie działania niepożądane ogółem | 72 tyg. | 14 (15,7)^ | 89 |
| <i>Baek 2018</i> | Ciężkie zakażenia ogółem | 72 tyg. | 7 (7,9)^^ | 89 |
| GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | |

*łącznie 298 działań niepożądanych (3,35 działań na chorego); wśród najczęściej występujących działań niepożądanych wymieniano: zapalenie gardła (21), zwiększoną aktywność AIAT (19), zwiększoną aktywność AspAT (16), leukopenię (17), granulocytopenię (16) i hipercholesterolemię (12)

**łącznie 55 działań niepożądanych, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych (27), takie jak zapalenie gardła, zakażenie płuc (4): zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc i ropniak opłucnej, zapalenie grzybicze skóry (5), półpasiec (4), zapalenie tkanki łącznej (3), zapalenie pęcherza (3), opryszczka pospolita (2) i zakażenie układu moczowego (2)

***łącznie 10 zdarzeń, które wystąpiły 24 godziny po podaniu dawki leku

^łącznie 19 działań, w tym 9 działań związanych z zakażeniem oraz wrzód żołądka, zwiększona aktywność AIAT, zwiększona aktywność AspAT, złamanie, martwica kości wywołana brakiem unaczynienia, dysplazja szyjki macicy, gruczolakorak płuc, zakrzepowe zapalenie żył, zatorowość płucna i poronienie; 68-letnia kobieta z kamicą nerkową zmarła z powodu posocznicy wywołanej przez zakażenie układu moczowego po 12 infuzjach TOC

^^łącznie 9 działań niepożądanych

3.24.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Podczas 72 tygodni badania *Baek 2018* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 26% chorych, w tym ciężkie zakażenia u 9% chorych. W badaniu na większej próbie chorych oraz z dłuższym okresem obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 15% chorych po 104 tygodniach oraz u 27% chorych po 260 tygodniach trwania badania.

Najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami były ciężkie zakażenia ogółem (9-10% chorych). Jednakże pozostałe poszczególne zdarzenia występowały bardzo rzadko u <1% chorych.

Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 97.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | |
|---|--|------------------|-----------------------|------|
| | | | n (%) | N |
| <i>Baek 2018</i> | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | 72 tyg. | 23 (25,8)* | 89 |
| <i>LITHE (Fleischmann 2013)</i> | | 104 tyg. | 150 (15,3) | 983 |
| <i>LITHE (Kremer 2016)</i> | | 260 tyg. | 315 (27,4) | 1149 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | |
| <i>LITHE (Fleischmann 2013)</i> | Rak piersi | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| | Rak podstawnokomórkowy skóry | 104 tyg. | 1 (0,1) | 983 |
| | Torbiel szczęki | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | |
| <i>Baek 2018</i> | Ciężkie zakażenia ogółem | 72 tyg. | 8 (9,0)** | 89 |
| <i>LITHE (Kremer 2016)</i> | | 260 tyg. | 114 (9,9)*** | 1149 |
| <i>LITHE (Fleischmann 2013)</i> | Zapalenie tkanki łącznej | 104 tyg. | 6 (0,6) | 983 |
| | Zapalenie płuc | 104 tyg. | 5 (0,5) | 983 |
| | Zakażenie dróg moczowych | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| | Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | |
| <i>LITHE (Fleischmann 2013)</i> | Reakcja anafilaktyczna | 104 tyg. | 1 (0,1) | 983 |
| | Obrzęk naczynioruchowy | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | |
| <i>LITHE (Fleischmann 2013)</i> | Niedokrwistość | 104 tyg. | 1 (0,1) | 983 |
| | Niewydolność szpiku kostnego | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | | |
| <i>LITHE (Fleischmann 2013)</i> | Niewydolność oddechowa | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| | Złamanie kompresyjne kręgosłupa | 104 tyg. | 3 (0,3) | 983 |
| Zaburzenia psychiczne | | | | |
| <i>LITHE (Fleischmann 2013)</i> | Depresja | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | |
|--|-----------------------------------|------------------|-------------|------|
| | | | n (%) | N |
| Zaburzenia serca | | | | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Migotanie komór | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| | Ostry zawał mięśnia sercowego | 104 tyg. | 1 (0,1) | 983 |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Przemijający atak niedokrwienny | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| | Niedociśnienie | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| | Zakrzepica żył głębokich | 104 tyg. | 1 (0,1) | 983 |
| | Ziarniniakowość Wegenera | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Duże owrzodzenie jelita | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| | Przepuklina rozworu przełykowego | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| | Zapalenie żołądka i jelit | 104 tyg. | 1 (0,1) | 983 |
| LITHE (Kremer 2016) | Perforacja w żołądku lub jelitach | 260 tyg. | 5 (0,4)^ | 1149 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Kamica żółciowa | 104 tyg. | 3 (0,3) | 983 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Występ krążka międzykręgowego | 104 tyg. | 1 (0,1) | 983 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Niewydolność nerek | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | | | | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Samoistne poronienie | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Krwotok z narządów płciowych | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscach podania | | | | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Krwioplucie | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Wypadek | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| | Zatrucie alkoholowe | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| | Złamanie kostki | 104 tyg. | 0 (0,0) | 983 |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | |

*łącznie 29 zdarzeń

**łącznie 10 zdarzeń

***ogólnie ciężkie zakażenia nie były powiązane z neutropenią, tylko jeden chory doświadczył ciężkiego zakażenia (ropniak) w powiązaniu z neutropenią 3. stopnia w ciągu 30 dni przed zakażeniem; najczęściej raportowane ciężkie zakażenia to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej

^4 z 5 chorych otrzymało steroidy

Biorąc pod uwagę liczbę zdarzeń analizowaną w badaniu *LITHE*, najczęściej występującymi zdarzeniami były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych – 150 zdarzeń na 1149 chorych. Pozostałe zdarzenia występowały ze znacznie mniejszą częstością.

Szczegółowe dane podano w poniższej tabeli.

Tabela 98.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń)

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | |
|--|---|------------------|----------------|------|
| | | | Liczba zdarzeń | N |
| <i>LITHE</i> (Kremer 2016) | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | 260 tyg. | 511 | 1149 |
| | Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie infuzji lub w czasie 24 godzin od infuzji [^] | 260 tyg. | 12 | 1149 |
| | Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 260 tyg. | 150 | 1149 |
| | Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 260 tyg. | 45 | 1149 |
| | Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 260 tyg. | 13 | 1149 |
| | Zaburzenia układu immunologicznego | 260 tyg. | 6 | 1149 |
| | Zaburzenia endokrynologiczne | 260 tyg. | 3 | 1149 |
| | Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 260 tyg. | 6 | 1149 |
| | Zaburzenia psychiczne | 260 tyg. | 3 | 1149 |
| | Zaburzenia układu nerwowego | 260 tyg. | 33 | 1149 |
| | Zaburzenia oka | 260 tyg. | 4 | 1149 |
| | Zaburzenia serca | 260 tyg. | 36 | 1149 |
| | Zaburzenia naczyniowe | 260 tyg. | 15 | 1149 |
| | Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 260 tyg. | 28 | 1149 |
| | Zaburzenia żołądka i jelit | 260 tyg. | 31 | 1149 |
| | Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 260 tyg. | 16 | 1149 |
| | Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 260 tyg. | 8 | 1149 |
| | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 260 tyg. | 34 | 1149 |
| | Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 260 tyg. | 9 | 1149 |
| | Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | 260 tyg. | 4 | 1149 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 260 tyg. | 6 | 1149 | |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | |
|--|---|------------------|----------------|------|
| | | | Liczba zdarzeń | N |
| | Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 260 tyg. | 15 | 1149 |
| | Badania diagnostyczne | 260 tyg. | 3 | 1149 |
| | Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 260 tyg. | 43 | 1149 |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | |

^w tym 2 przypadki wstrząsu anafilaktycznego, 2 przypadki reakcji anafilaktycznej oraz po 1 przypadku zapalenia tkanki łącznej, zapalenia jajowodów, zakażenia górnych dróg oddechowych, ropnia tubowojajnikowego, niedokrwistości, owrzodzenia jamy ustnej, omdlenia i reakcji w miejscu wlewu

3.24.4. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane podczas przedłużeń badań *Baek 2018* i *LITHE* wystąpiły u większości chorych (około 94%). W związku z ich wystąpieniem wycofanie udziału w badaniu raportowano u 10-21% chorych.

Najczęściej raportowano zdarzenia z kategorii zakażeń (53% chorych) w czasie 72 tygodni leczenia. U stosunkowo wysokiego odsetka chorych (około 40%) odnotowano również zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, tj. neutropenia, wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności AlAT oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL ≥ 60 mg/dl.

Biorąc pod uwagę liczbę zdarzeń w badaniu *Baek 2018* raportowano ogółem 470 zdarzeń, w badaniu *LITHE* 3481 zdarzeń w czasie 104 tygodni oraz 10864 zdarzeń w czasie 260 tygodni. Nowotwory złośliwe raportowano 40-krotnie w czasie 260 tygodni. Natomiast zakażenia ogółem 72 i 872 razy, odpowiednio w czasie 72 i 260 tygodni.

Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 99.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | |
|---------------------------------|---|------------------|-------------|------|
| | | | n (%) | N |
| <i>Baek 2018</i> | Zdarzenia niepożądane ogółem | 72 tyg. | 84 (94,4) | 89 |
| <i>LITHE (Kremer 2016)</i> | | 260 tyg. | 1081 (94,1) | 1149 |
| <i>Baek 2018</i> | Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania | 72 tyg. | 13 (14,6) | 89 |
| <i>LITHE (Fleischmann 2013)</i> | | 104 tyg. | 97 (9,9)^ | 983 |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | |
|--|---|------------------|--------------------------|------|
| | | | n (%) | N |
| LITHE (Kremer 2016) | | 260 tyg. | 240 (21,0) | 1149 |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku | 104 tyg. | 429 (43,6) | 983 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | |
| Baek 2018 | Zakażenia ogółem | 72 tyg. | 47 (52,8) | 89 |
| LITHE (Kremer 2016) | Zakażenie oportunistyczne | 260 tyg. | 12 (1,0) ^{^^} | 1149 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | |
| LITHE (Kremer 2016) | Perforacja w żołądku lub jelitach | 260 tyg. | 10 (0,9) ^{^^^} | 1149 |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | | | | |
| LITHE (Kremer 2016) | Ciąża | 260 tyg. | 9 (0,8) [*] | 1149 |
| Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych | | | | |
| Baek 2018 | Neutropenia | 72 tyg. | 34 (38,2) | 89 |
| | Neutropenia w 1. lub 2. stopniu nasilenia | 72 tyg. | 27 (30,3) | 89 |
| | Wzrost aktywności AspAT | 72 tyg. | 34 (38,2) ^{**} | 89 |
| | Wzrost aktywności AIAT >GGN | 72 tyg. | 39 (45,3) ^{***} | 86 |
| | Wzrost stężenia cholesterolu ogółem ≥ 240 mg/dl | 72 tyg. | 6 (7,1) | 85 |
| | Wzrost stężenia trójglicerydów ≥ 500 mg/dl | 72 tyg. | 0 (0,0) | 89 |
| | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL ≥ 160 mg/dl | 72 tyg. | 5 (5,9) [#] | 85 |
| | Wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL ≥ 60 mg/dl | 72 tyg. | 22 (43,1) ^{##} | 51 |
| | Wzrost >30% wskaźnika cholesterolu ogółem do cholesterolu frakcji HDL | 72 tyg. | 11 (12,4) | 89 |
| | Wzrost >30% wskaźnika cholesterolu frakcji LDL do HDL | 72 tyg. | 19 (21,3) | 89 |
| | Wzrost >30% wskaźnika cholesterolu innego niż HDL do HDL | 72 tyg. | 20 (22,5) | 89 |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | |

[^]zdarzenia najczęściej prowadzące do wycofania z badania obejmowały podwyższoną aktywność transaminaz, zakażenia oraz nowotwory

^{^^}wystąpiło 12 zdarzeń u 12 chorych, żadne zakażenie nie prowadziło do zgonu. Zakażenia obejmowały zakażenie grzybicze żołądka i jelit i kandydozę przełyku (po 2 chorych każde), a także zapalenie kości i szpiku wywołana zakażeniem *Candida*, kandydozy żołądka i jelit, kokcydiodiomikoza, pólpassiec

narządów płciowych, zakażenie prątkami *Mycobacter avium* i *Mycobacter chelonae*, kryptokokowe zapalenie płuc, układowe zakażenie *Candida* (po 1 chorym)

^^wystąpiło 11 zdarzeń u 10 chorych, żadne zdarzenie nie było śmiertelne

*odnotowano 11 ciąż u 9 chorych, 4 ciążę zakończyły się prawidłowym urodzeniem, 1 poronieniem, w 2 przypadkach przeprowadzono aborcję ze względów terapeutycznych, w przypadku 4 chorych niemożliwe było kontynuowanie obserwacji

**tylko u 1 chorego zaobserwowano wzrost aktywności AspAT ≥ 3 -krotność GGN

***autorzy publikacji wskazali, że zdarzenie wystąpiło u 39 (45,4%) chorych; u większości chorych zaobserwowano wzrost aktywności AIAT < 3 -krotność GGN

#autorzy publikacji wskazali, że zdarzenie wystąpiło u 5 (5,6%) chorych

##autorzy publikacji wskazali, że zdarzenie wystąpiło u 22 (43,1%) chorych

Ponadto w poniższej tabeli podano szczegółowe zestawienie danych dotyczących zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych w podziale na stopnie nasilenia tych zaburzeń.

Oceniano zaburzenia w odniesieniu do liczby neutrofilii, leukocytów, limfocytów, płytek krwi, całkowitej bilirubiny, aktywności AspAT oraz aktywności AIAT.

Tabela 100.
Częstość występowania nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | |
|--|----------------------|------------|------------------|-------------|-----|
| | | | | n (%) | N |
| Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych | | | | | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Liczba leukocytów | Stopień 1. | 104 tyg. | 113 (21,2) | 532 |
| | | Stopień 2. | | 75 (14,1) | |
| | | Stopień 3. | | 4 (0,8) | |
| | | Stopień 4. | | 0 (0,0) | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Liczba płytek krwi | Stopień 1. | 104 tyg. | 79 (14,8) | 532 |
| | | Stopień 2. | | 4 (0,8) | |
| | | Stopień 3. | | 1 (0,2) | |
| | | Stopień 4. | | 1 (0,2) | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Liczba limfocytów | Stopień 1. | 104 tyg. | 26 (4,9) | 527 |
| | | Stopień 2. | | 89 (16,9) | |
| | | Stopień 3. | | 11 (2,1) | |
| | | Stopień 4. | | 0 (0,0) | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Liczba neutrofilii | Stopień 1. | 104 tyg. | 124 (23,5) | 527 |
| | | Stopień 2. | | 91 (17,3) | |
| | | Stopień 3. | | 22 (4,2) | |
| | | Stopień 4. | | 3 (0,6) | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Całkowita bilirubina | Stopień 1. | 104 tyg. | 50 (9,4) | 532 |
| | | Stopień 2. | | 25 (4,7) | |
| | | Stopień 3. | | 1 (0,2) | |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | | Okres obserwacji | TOC+csDMARD | |
|--|-----------------------------|------------------------|------------------|---------------|------|
| | | | | n (%) | N |
| | | Stopień 4. | | 0 (0,0) | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Zaburzenie aktywności AIAT | Stopień 1. | 104 tyg. | 293 (55,1) | 532 |
| | | Stopień 2. | | 92 (17,3) | |
| | | Stopień 3. | | 16 (3,0) | |
| | | Stopień 4. | | 0 (0,0) | |
| LITHE (Kremer 2016)* | Zaburzenie aktywności AIAT | >1xGGN-3xGGN | do 260 tyg. | 216 (18,8)** | 1149 |
| | | >3xGGN-5xGGN | | 140 (12,2)** | |
| | | >5xGGN | | 47 (4,1)** | |
| LITHE (Fleischmann 2013) | Zaburzenie aktywności AspAT | Stopień 1. | 104 tyg. | 299 (56,2) | 532 |
| | | Stopień 2. | | 29 (5,5) | |
| | | Stopień 3. | | 2 (0,4) | |
| | | Stopień 4. | | 0 (0,0) | |
| LITHE (Kremer 2016)* | Zaburzenie aktywności AspAT | >1xGGN-3xGGN | do 260 tyg. | 364 (31,7)*** | 1149 |
| | | >3xGGN-5xGGN | | 51 (4,4)*** | |
| | | >5xGGN | | 13 (1,1)*** | |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | |

*najgorsza wartość, która wystąpiła do ostatniej wizyty

**podwyższona aktywność AIAT (3. lub 4. stopień) występowała u 2,5% chorych w 1. roku i u mniej niż 1% chorych w 2-5 roku badania. 14 chorych przedwcześnie zakończyło terapię ze względu na podwyższoną aktywność AIAT.

***podwyższona aktywność AspAT (3. lub 4. stopień) występowała u mniej niż 1% chorych we wszystkich latach badania. Żaden chory nie zakończył przedwcześnie terapii ze względu na podwyższoną aktywność AspAT

3.25. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono na podstawie informacji zawartych w raporcie dla produktu leczniczego RoActemra® stosowanego w leczeniu chorych na RZS, wydanym przez EMA w 2009 roku.

Główne badania kliniczne dla TOC stanowią wiarygodny dowód uzyskiwania korzyści klinicznych przez chorych na RZS o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej, u których odnotowano niepowodzenie wcześniejszej terapii csDMARD lub anty-TNF. Na podstawie kluczowych punktów końcowych (wskaźnik DAS28, odpowiedź ACR) z badań randomizowanych udowodniono skuteczność leczenia TOC w porównaniu z csDMARD, która potwierdzona została wynikami badań przedłużonych. Uznaje się również porównywalną

skuteczność TOC względem leków anty-TNF. Ponadto wyniki badań świadczą o korzystnym wpływie terapii na zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych stawów.

W celu zapewnienia maksymalnej skuteczności zaleca się podawanie produktu leczniczego RoActemra® w skojarzeniu z metotreksatem. Podawanie leku w monoterapii dozwolone jest u chorych z nietolerancją na MTX.

Profil bezpieczeństwa leku oraz wszelkie zagrożenia związane z jego stosowaniem zostały szczegółowo opisane i są zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dalsza ocena ewentualnego ryzyka (w szczególności występowania nowotworów, chorób demielinizacyjnych) będzie dokonywana zgodnie z planem zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *risk management plan*) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Konieczna jest również dalsza ocena występowania przeciwciał anty-TOC w trakcie terapii, w szczególności w przypadku chorych u których obserwuje się reakcję nadwrażliwości na infuzję. Ocena wystąpienia przeciwciał powinna być wykonywana przy kolejnym podaniu leku, po wcześniejszym przerwaniu terapii.

Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tocilizumabu, Komitet ds. Rejestracji Leków uznał, że **stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego RoActemra® jest korzystny.**

3.26. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa tocilizumabu została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ ChPL RoActemra®;
 - ⊕ PRAC 2019;
 - ⊕ PRAC 2018a, PRAC 2018b;
 - ⊕ PRAC 2018c, PRAC 2018d;
 - ⊕ URPLW MiPB 2019;
 - ⊕ URPLW MiPB 2010;
 - ⊕ FDA 2018;
 - ⊕ strony internetowej ADRReports;
 - ⊕ strony internetowej WHO UMC.
-

3.26.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.26.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Produkt leczniczy RoActemra® w postaci do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu leczniczego powinny zostać jasno zapisane (lud odnotowane) w dokumentacji chorego.

Zakażenia

U chorych otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt leczniczy RoActemra®, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym RoActemra® u chorych z czynnym zakażeniem. Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się u chorego ciężkie zakażenie, podawanie tocilizumabu należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem leczniczym RoActemra® u chorych z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami lub z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca i śródmiąższowa choroba płuc), które mogą predysponować do zakażeń.

Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności, w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u chorych na RZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, gdyż dolegliwości i objawy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone, co jest związane ze stłumieniem reakcji ostrej fazy. Oceniając chorego pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie tocilizumabu na białko CRP, granulocyty obojętnochłonne oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia. Chorych należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie, niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.

Gruźlica

Podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych, chorzy na RZS przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego RoActemra® powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy. U chorych z utajoną gruźlicą należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra® zastosować standardowe leczenie przeciwprątkowe. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórniego oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u ciężko chorych lub u chorych o obniżonej odporności.

Należy pouczyć chorych, aby zwrócili się do lekarza, jeśli w trakcie lub po terapii produktem leczniczym RoActemra® wystąpią objawy wskazujące na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, niewielka gorączka).

Reaktywacja zakażenia wirusowego

W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B). Do badań klinicznych z tocilizumabem nie włączano chorych, którzy w badaniach przesiewowych mieli dodatni wynik testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Powikłania zapalenia uchyłków jelita

Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków po zastosowaniu tocilizumabu u chorych na RZS. Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego RoActemra® u chorych z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie. Chorzy zgłaszający się z objawami klinicznymi wskazującymi na powikłane zapalenie uchyłków, takimi jak: ból brzucha, krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.

Reakcje nadwrażliwości

Opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości pozostające w związku z zastosowaniem produktu leczniczego RoActemra®. Stopień nasilenia takich reakcji może być większy i mogą one stanowić potencjalne zagrożenie dla życia chorych, u których uprzednio wystąpiła reakcja

nadwrażliwości podczas wcześniejszych wlewów, nawet jeżeli otrzymali oni w ramach premedykacji przed podaniem wlewu steroidy i leki przeciwhistaminowe. Podczas podawania produktu leczniczego RoActemra®, odpowiednie leczenie powinno być dostępne do natychmiastowego użycia na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości/ciężkiej reakcji związanej z wlewem, podawanie leku należy natychmiast przerwać i na stałe odstawić.

Choroby wątroby w fazie czynnej i zaburzona czynność wątroby

W trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra®, zwłaszcza gdy jest on podawany równocześnie z metotreksatem, może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność, rozważając leczenie u chorych z czynną chorobą wątroby lub zaburzoną czynnością wątroby.

Zwiększona aktywność transaminaz wątrobowych

W badaniach klinicznych w trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra® zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, bez progresji do uszkodzenia wątroby. Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z tocilizumabem podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny.

Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym RoActemra® u chorych ze zwiększoną aktywnością AIAT lub AspAT $>1,5$ x GGN. Nie zaleca się leczenia tocilizumabem chorych z wyjściową aktywnością AIAT lub AspAT przekraczającą >5 x GGN.

U chorych na RZS aktywność AIAT i AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. W przypadkach zwiększenia aktywności AIAT lub AspAT $>3-5$ x GGN potwierdzonych w kolejnych oznaczeniach, należy czasowo przerwać leczenie produktem leczniczym RoActemra®.

Zaburzenia hematologiczne

W trakcie stosowania leczenia skojarzonego tocilizumabem w dawce 8 mg/kg z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u chorych uprzednio leczonych inhibitorem TNF.

U chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu leczniczego RoActemra®, nie zaleca się rozpoczynania leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii jest niższa od $2 \times 10^9/l$. Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia tocilizumabem u chorych z niską liczbą płytek krwi (np. liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu l$). Nie zaleca się kontynuowania leczenia u chorych z bezwzględną liczbą neutrofilii $<0,5 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi $<50 \times 10^3/\mu l$.

Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych produktu leczniczego RoActemra® dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń.

U chorych na RZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej.

Parametry gospodarki lipidowej

U chorych leczonych tocilizumabem obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, frakcji HDL oraz triglicerydów. U większości chorych nie stwierdzono zwiększenia wskaźników aterogennych, a podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego odpowiadały na terapię lekami obniżającymi stężenie lipidów.

U chorych na RZS ocenę parametrów lipidowych należy wykonać 4-8 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym RoActemra®. W dalszym postępowaniu z chorymi należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi leczenia hiperlipidemii.

Zaburzenia neurologiczne

Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na nowopowstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu RoActemra® do powodowania ośrodkowej demielinizacji.

Złośliwe procesy nowotworowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko rozwinięcia się złośliwego procesu nowotworowego.

Szczepienia

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych o osłabionej zjadliwości (atenuowanych) podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra®. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli chorzy na RZS leczeni tocilizumabem i MTX uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką tężca, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u chorych leczonych tylko MTX. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia tocilizumabem u wszystkich chorych uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra® powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego RoActemra® w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u chorych na RZS. Nie zaleca się podawania tocilizumabu w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 1,17 mmola (lub 26,55 mg) sodu w maksymalnej dawce wynoszącej 1200 mg. Informację tę należy wziąć pod uwagę w przypadku podawania produktu chorym na diecie ograniczającej spożywanie sodu. Dawki poniżej 1025 mg produktu RoActemra® zawierają mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), czyli uznaje się je za „wolne od sodu”.

3.26.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa tocilizumabu (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) – chorzy na RZS

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u ≥ 5 % chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD) należały zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności AIAT. Do najcięższych działań niepożądanych należały poważne zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu oceniono w 4 badaniach kontrolowanych placebo w badaniu, w którym grupa kontrolna otrzymywała metotreksat oraz w fazach przedłużonych tych badań.

Okres badania kontrolowanego z podwójnie ślepą próbą wynosił 6 miesięcy w czterech badaniach oraz do 2 lat w jednym badaniu. W kontrolowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, 774 chorych otrzymywało tocilizumab w dawce 4 mg/kg w skojarzeniu z MTX, 1870 chorych otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg w skojarzeniu z MTX lub innym DMARD, a 288 chorych otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg w monoterapii.

Analizą długookresowej ekspozycji na tocilizumab objęto populację wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tocilizumabu w okresie badania z podwójnie ślepą próbą lub w otwartej fazie przedłużenia badania. Z całkowitej liczby 4009 chorych, 3577 było leczonych tocilizumabem przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 przez co najmniej 1 rok, 2806 przez co najmniej 2 lata, 1222 przez co najmniej 3 lata.

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli poniżej, działania

niepożądane uszeregowano według układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 101.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych na RZS leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami z grupy DMARD w okresach badań kontrolowanych z podwójnie ślepą próbą lub po wprowadzeniu produktu do obrotu

| | Tocilizumab | |
|--|--|-----------------------|
| | Działania niepożądane | Częstość występowania |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenie górnych dróg oddechowych | Bardzo często |
| | Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec | Często |
| | Zapalenie uchyłków jelita | Niezbyt często |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Leukopenia, neutropenia, hipofibrynogenemia | Często |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Niedoczynność tarczycy | Niezbyt często |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hipercholesterolemia* | Bardzo często |
| | Hipertriglicerydemia | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy, zawroty głowy | Często |
| Zaburzenia w obrębie oka | Zapalenie spojówek | Często |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie tętnicze | Często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel, duszność | Często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka | Często |
| | Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka | Niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka, świąd, pokrzywka | Często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Kamica nerkowa | Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości | Często |

| Tocilizumab | | |
|-----------------------|---|-----------------------|
| | Działania niepożądane | Częstość występowania |
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej* | Często |

*łącznie z przypadkami zbieranymi podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych;
 Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra®* [5]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa tocilizumabu (162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)

Profil bezpieczeństwa opiera się na danych pochodzących od 4510 chorych eksponowanych na produkt leczniczy RoActemra® w badaniach klinicznych; większość z tych chorych uczestniczyła w badaniach w RZS (N=4009), natomiast pozostałe doświadczenia pochodzą z badań w GCA (N=149), wMIZS (N=240) i uMIZS (N=112). Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra® w tych wskazaniach pozostaje podobny i nieodróżniony.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności AIAT.

Do najcięższych działań niepożądanych należały ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego RoActemra® do obrotu, oparte na zgłoszeniach spontanicznych, przypadkach opisanych w piśmiennictwie oraz przypadkach występujących w programach badań nieinterwencyjnych zostały wymienione w tabeli poniżej i przedstawiono je według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Każde działanie niepożądane zostało przyporządkowane do odpowiedniej kategorii częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 102.
Częstość występowania działań niepożądanych leczonych tocilizumabem

| | | Tocilizumab | |
|--|---|-----------------------|-----------------------|
| | | Działania niepożądane | Częstość występowania |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenie górnych dróg oddechowych | | Bardzo często |
| | Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec | | Często |
| | Zapalenie uchyłków jelita | | Niezbyt często |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Leukopenia, neutropenia, hipofibrynogenemia | | Często |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Niedoczynność tarczycy | | Niezbyt często |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hipercholesterolemia* | | Bardzo często |
| | Hipertrójglicerydemia | | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy, zawroty głowy | | Często |
| Zaburzenia w obrębie oka | Zapalenie spojówek | | Często |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie | | Często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel, duszność | | Często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka | | Często |
| | Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka | | Niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka, świąd, pokrzywka | | Często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Kamica nerkowa | | Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia | | Bardzo często |
| | Obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości | | Często |
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej* | | Często |

*obejmuje wzrost wykryty w czasie rutynowego monitorowania laboratoryjnego;

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra®* [5]

3.26.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych częstość wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń podczas stosowania tocilizumabu w dawce 8 mg/kg w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD wynosiła 127 zdarzeń na 100 pacjentolat w porównaniu do 112 zdarzeń na 100 pacjentolat w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość zakażeń podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra® wynosiła 108 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji.

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych częstość ciężkich zakażeń podczas stosowania tocilizumabu w dawce 8 mg/kg razem z lekami z grupy DMARD wynosiła 5,3 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w porównaniu do 3,9 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD. W badaniu, w trakcie którego podawano leki w monoterapii, częstość ciężkich zakażeń wynosiła 3,6 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w grupie przyjmującej tocilizumab i 1,5 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w grupie otrzymującej metotreksat.

W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość ciężkich zakażeń (bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych) wynosiła 4,7 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji. Zgłoszone ciężkie zakażenia, niektóre zakończone zgonem, obejmowały czynną gruźlicę płucną lub pozapłucną, inwazyjne zakażenia płuc, w tym kandydozę, grzybicę kropidlakową, kokcydiodomikozę i zakażenie *pneumocystis jiroveci*, zapalenie płuc, zapalenie podskórnej tkanki łącznej, półpasiec, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie uchyłków jelita, sepsę i bakteryjne zapalenie stawów. Zgłaszano również przypadki zakażeń oportunistycznych.

Choroba śródmiąższowa płuc

Zaburzona czynność płuc może zwiększać ryzyko rozwoju zakażeń. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (w tym zapalenia płuc oraz zwłóknienia płuc), z których niektóre były zakończone zgonem.

Perforacja przewodu pokarmowego

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych, całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego u leczonych tocilizumabem wynosiła 0,26 na 100 pacjentolat. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego wynosiła 0,28 na 100 pacjentolat. Przypadki perforacji przewodu pokarmowego u leczonych tocilizumabem pierwotnie zgłaszano jako powikłania zapalenia uchyłków jelita, włączając uogólnione ropne zapalenie otrzewnej, perforację w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego, przetokę i ropień.

Reakcje związane z infuzją

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z infuzją (wybrane zdarzenia występujące w ciągu 24 godzin od wlewu preparatu) zgłoszono u 6,9% chorych przyjmujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD i u 5,1% chorych otrzymujących placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Zdarzenia zgłaszane podczas podawania wlewu dożylnego dotyczyły przede wszystkim epizodów nadciśnienia tętniczego; zdarzenia zgłaszane w ciągu 24 godzin od zakończenia podawania wlewu obejmowały ból głowy i reakcje skórne (wysypka, pokrzywka). Zdarzenia te nie wymagały zmiany leczenia.

Częstość reakcji anafilaktycznych (które wystąpiły ogółem u 0,2% chorych) była kilkakrotnie wyższa w przypadku dawki 4 mg/kg w porównaniu do dawki 8 mg/kg. Klinicznie istotne reakcje nadwrażliwości związane z podawaniem tocilizumabu i wymagające przerwania podawania leku zgłoszono ogółem u 0,3-1,4% leczonych tocilizumabem w ramach badań klinicznych kontrolowanych i otwartych. Reakcje te zazwyczaj obserwowano podczas drugiego do piątego wlewu dożylnego tocilizumabu. W okresie po dopuszczeniu do obrotu, zgłoszono wystąpienie reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem podczas leczenia tocilizumabem.

Immunogenność

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych przebadano ogółem 2876 chorych pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko tocilizumabowi. Przeciwciała przeciwko tocilizumabowi stwierdzono u 46 chorych (1,6%), z których w 6 przypadkach współwystępowała medycznie istotna reakcja nadwrażliwości, która u 5 chorych stała się

przyczyną trwałego przerwania leczenia. U trzydziestu chorych (1,1%) doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących.

Nieprawidłowości hematologiczne

Granulocyty obojętnochłonne

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiło u 3,4% chorych otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD w porównaniu do <0,1% chorych przyjmujących placebo razem z lekami z grupy DMARD. U około połowy chorych u których bezwzględna liczba neutrofilów wynosiła $<1 \times 10^9/l$, zaburzenie to wystąpiło w ciągu 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $0,5 \times 10^9/l$ zgłoszono u 0,3% chorych otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Zgłaszano przypadki zakażeń z neutropenią.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych była zgodna z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Płytki krwi

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu l$ wystąpiło u 1,7% chorych otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD w porównaniu do <1% chorych przyjmujących placebo razem z lekiem z grupy DMARD. Zmniejszeniom liczby płytek krwi nie towarzyszyły krwawienia.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zmniejszenia liczby płytek krwi była zgodna z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki pancytopenii po dopuszczeniu leku do obrotu.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych przejściowe zwiększenie aktywności AIAT/AspAT $>3 \times$ GGN obserwowano u 2,1% chorych otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg w porównaniu do 4,9% chorych przyjmujących metotreksat i u 6,5% chorych otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg w skojarzeniu z DMARD w porównaniu do 1,5% u chorych przyjmujących placebo w skojarzeniu z DMARD.

Dołączenie leków potencjalnie hepatotoksycznych (np. metotreksatu) do tocilizumabu podawanego w monoterapii powodowało zwiększenie częstości występowania wzrostów aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie aktywności AIAT/AspAT $>5 \times$ GGN stwierdzono u 0,7% chorych otrzymujących tocilizumab w monoterapii oraz u 1,4% chorych przyjmujących tocilizumab w skojarzeniu z DMARD, przy czym u większości z tych chorych na stałe przerwano leczenie tocilizumabem. Opisowanym zwiększeniom aktywności nie towarzyszyło klinicznie istotne zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej, ani objawy kliniczne zapalenia wątroby lub uszkodzenia wątroby. W okresie kontrolowanego badania z podwójnie ślepą próbą, częstość występowania zwiększonego stężenia bilirubiny pośredniej powyżej górnej granicy normy, ocenionej podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych wynosiła 6,2% u chorych otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg w skojarzeniu z DMARD. Całkowita częstość występowania zwiększenia stężenia bilirubiny pośredniej >1 do $2 \times$ GGN wynosiła 5,8%, natomiast u 0,4% chorych odnotowano zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej $>2 \times$ GGN.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zwiększonej aktywności AIAT/AspAT była zgodna z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Parametry gospodarki lipidowej

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych często zgłaszano zwiększenie wartości parametrów gospodarki lipidowej obejmujące: stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL. Podczas rutynowej oceny parametrów laboratoryjnych u około 24% chorych przyjmujących produkt leczniczy RoActemra® w badaniach klinicznych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości

cholesterolu całkowitego $\geq 6,2$ mmol/l, a u 15% chorych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości LDL $\geq 4,1$ mmol/l. Zwiększone stężenia parametrów lipidowych ulegały normalizacji po wdrożeniu leczenia obniżającego stężenia lipidów.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, rodzaj oraz częstość występowania zwiększonych wartości parametrów lipidowych była zgodna z danymi uzyskanymi w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Złośliwe procesy nowotworowe

Dane kliniczne są niewystarczające do oceny potencjalnej częstości występowania nowotworów złośliwych w następstwie ekspozycji na tocilizumab. Trwają długoterminowe badania oceniające bezpieczeństwo tocilizumabu.

Reakcje skórne

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki występowania zespołu Stevensa-Johnsona po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Stosowanie podskórne u chorych na RZS

Bezpieczeństwo podskórnie podawanego produktu leczniczego RoActemra® u chorych na RZS oceniano w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym, wieloośrodkowym badaniu – SC-I. SC-I było badaniem równoważności (*non-inferiority*) obejmującym 1262 chorych na RZS, służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra® podawanego w dawce 162 mg co tydzień w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. podawanej dożylnie. Wszyscy chorzy otrzymali wcześniejsze leczenie niebiologicznymi lekami DMARD. Bezpieczeństwo i immunogenność określone dla produktu leczniczego RoActemra® podawanego podskórnie były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla produktu leczniczego RoActemra® podawanego dożylnie. Nie zaobserwowano nowych ani nieoczekiwanych niepożądanych działań leku. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częstsze w grupie otrzymującej lek podskórnie w porównaniu z częstością reakcji w grupie otrzymującej lek dożylnie, w której podawano podskórnie placebo.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W trakcie 6-miesięcznego okresu kontrolowanego badania SC-I częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła dla podawanego podskórnym, cotygodniowo produktu leczniczego RoActemra® 10,1% (64/631) i placebo (grupa leczona lekiem podawanym dożylnie) 2,4% (15/631). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (jak rumień, świąd, ból i krwaki) miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Większość z nich ustępowała bez leczenia i bez konieczności odstawienia leku.

Immunogenność

W badaniu SC-I ogółem 625 chorych otrzymujących produkt leczniczy RoActemra® w dawce 162 mg tygodniowo przebadano pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra® w przebiegu 6-miesięcznego okresu kontrolnego. U pięciu chorych (0,8%) wykryto przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra®; u wszystkich tych chorych były obecne przeciwciała neutralizujące przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra®. U jednego chorego (0,2%) wykryto przeciwciało przeciwko izotypowi immunoglobuliny IgE.

W badaniu SC-II przebadano ogółem 1434 chorych otrzymujących co drugi tydzień 162 mg produktu leczniczego RoActemra® pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi w przebiegu 6-miesięcznego okresu kontrolnego. U siedmiu chorych (1,6%) wykryto przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra®; u sześciu (1,4%) z tych chorych były obecne przeciwciała neutralizujące przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra®. U czterech chorych (0,9%) wykryto przeciwciało przeciwko izotypowi immunoglobuliny IgE.

Nie zauważono zależności między wytwarzaniem przeciwciał a odpowiedzią na leczenie lub działaniami niepożądanymi.

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętne

W czasie rutynowego monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego produktu leczniczego RoActemra® SC-I u 2,9% chorych w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnym wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnych poniżej $1 \times 10^9/l$.

Nie stwierdzono jednoznacznego powiązania pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochnych poniżej $1 \times 10^9/l$ a występowaniem ciężkich zakażeń.

Płytki krwi

W czasie rutynowego monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego produktu leczniczego RoActemra® SC-I u żadnego z chorych, w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie nie wystąpił spadek liczby płytek krwi $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych

W czasie monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego produktu leczniczego RoActemra® SC-I w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie, u odpowiednio 6,5% i 1,4% chorych wystąpił wzrost aktywności AIAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN.

Parametry gospodarki lipidowej

W czasie monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego SC-I z produktem leczniczym RoActemra® u 19% chorych w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie zarejestrowano trwałe podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego $>6,2$ mmol/l (240 mg/dl), z czego u 9% chorych zarejestrowano trwałe podwyższenie LDL do $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

3.26.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach PRAC wydanych przez EMA

3.26.2.1. PRAC 2019

Na stronie EMA odnaleziono dokument *Minutes of the meeting on 12-15 March 2019* – sprawozdanie z posiedzenia PRAC.

W rozdziale dotyczącym oceny sygnałów i ustaleń priorytetów, w załączniku I opisano m. in. produkty lecznicze, dla których wykryto nowe sygnały w spontanicznych systemach sprawozdawczości UE, w tym także tocilizumab.

W dokumencie wskazane zostały przypadki występowania łuszczycy podczas stosowania tocilizumabu. Wskazano, iż brak jest silnych dowodów na związek tocilizumabu z przypadkami występowania łuszczycy. Nie zalecano podjęcia żadnych dodatkowych czynności związanych z tym zgłoszeniem. Zalecono dalsze rutynowe monitorowanie chorych.

Wskazano również nowy przypadek polekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnymi.

3.26.2.2. PRAC 2018a i PRAC 2018b

Dokumentami odnalezionymi na stronie EMA są również: *Minutes of the meeting on 9-12 April 2018* – sprawozdanie z posiedzenia PRAC oraz *PRAC recommendations on signals. Adopted at the 9-12 April 2018 PRAC meeting*.

W rozdziale dotyczącym oceny sygnałów i ustaleń priorytetów, w załączniku I, pierwszego z wymienionych dokumentów, opisano m. in. produkty lecznicze, dla których wykryto nowe sygnały w spontanicznych systemach sprawozdawczości UE, w tym także tocilizumab.

W dokumentach wskazane zostały przypadki występowania hipofibrinogenemii podczas stosowania tocilizumabu. Zalecono podjąć czynności związane ze zgłoszeniem informacji uzupełniających (w tym konieczności aktualizacji ChPL) oraz dokonanie oceny w kolejnym PSUR³³, który ma zostać przedłożony do 19 czerwca 2018 r.

3.26.2.3. PRAC 2018c i PRAC 2018d

Kolejnymi dokumentami odnalezionymi na stronie EMA są: *Minutes of the meeting on 14-17 May 2018* – sprawozdanie z posiedzenia PRAC oraz *PRAC recommendations on signals. Adopted at the 14-17 May 2018 PRAC meeting*.

W rozdziale dotyczącym oceny sygnałów i ustaleń priorytetów, w załączniku I, pierwszego z wymienionych dokumentów, opisano m. in. produkty lecznicze, dla których wykryto nowe sygnały w spontanicznych systemach sprawozdawczości UE, w tym także tocilizumab.

W dokumentach wskazane zostały przypadki występowania niezakaźnego zapalenia mózgu podczas stosowania tocilizumabu. Zalecono podjąć czynności związane ze zgłoszeniem

³³ ang. *Periodic Safety Update Report* – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych

informacji uzupełniających (w tym konieczności aktualizacji ChPL) oraz dokonanie oceny w ramach trwającego PSUR, który ma zostać przedłożony wraz z uwagami do trwającego sprawozdania z oceny PSUR.

3.26.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez URPLW MiPB

Na stronie URPLW MiPB odnaleziono 2 dokumenty: *Rzadkie ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby, w tym ostra niewydolność wątroby, wymagająca przeszczepu oraz Ważna informacja dotycząca związku między stosowaniem produktu RoActemra® (tocilizumab) i wystąpieniem reakcji anafilaktycznej.*

W dokumencie z 2019 roku wskazano, iż zaobserwowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego przez produkt leczniczy RoActemra®, w tym ostrej niewydolności wątroby, zapalenia wątroby i żółtaczkę (w niektórych przypadkach wymagające przeszczepu). Częstość występowania ciężkiej hepatotoksyczności określono jako rzadką.

Chorym leczonym TOC zaleca się niezwłoczną konsultację z lekarzem w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów uszkodzenia wątroby, a u chorych ze wskazaniami reumatologicznymi aktywność AIAT i AspAT należy kontrolować co 4-8 tygodni przez pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Leczenie TOC nie jest zalecane u chorych z aktywnością AIAT i AspAT powyżej 5-krotności GGN.

W dokumencie wskazano, iż na podstawie danych z badań klinicznych przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby uważane są za rzadkie, a profil stosunku korzyści do ryzyka dla TOC w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje korzystny.

W drugim dokumencie opisany jest przypadek jednego chorego (który stosowała także prednizol i leflunomid), u którego po zastosowaniu produktu RoActemra, przy podawaniu 4 wlewu, nastąpiło uczucie zawrotu głowy oraz stwierdzono spadek skurczowego ciśnienia tętniczego w skutek czego wlew przerwano. Przy następnej próbie podania leku powróciły opisane powyżej objawy i pomimo natychmiastowej interwencji lekarzy u chorego nastąpił bezdech oraz utrata kontaktu z otoczeniem. Niestety w czasie 24 godzin od wystąpienia reakcji anafilaktycznej chory zmarł.

W treści dokumentu wyraźnie podkreślona jest konieczność dostępu odpowiednich leków nadających się do natychmiastowego użycia w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej. W związku z zaistniałą sytuacją, producent leku zaleca podawanie do wiadomości i zgłaszanie wszelkich podejrzeń oraz działań niepożądanych firmie.

3.26.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

W ramach przeszukiwania bazy FDA, odnaleziono dokument wydany we wrześniu 2018 roku, zawierający wszystkie najnowsze informacje na temat produktu leczniczego RoActemra®. W dokumencie z 2018 roku dodano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (reakcje związane z infuzją, immunogenność).

W dokumencie FDA z 2018 r., w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, przedstawiono informacje dotyczące zwiększonego ryzyka występowania poważnych a nawet śmiertelnych zakażeń, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego RoActemra®. Zwrócono uwagę, aby nie podawać produktu leczniczego chorym z aktywnym zakażeniem, również miejscowym. Wymieniono także, w jakich przypadkach należy wziąć pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka, należą do nich: przewlekłe lub nawracające zakażenie, narażenie na gruźlicę, poważne lub oportunistyczne zakażenie, podróżowanie lub przebywanie w obszarach występowania endemicznej gruźlicy lub grzybic oraz w przypadku stwierdzenia podstawowych warunków predysponujących do rozwoju zakażenia. Należy ściśle monitorować chorych pod kątem wystąpienia objawów zakażenia podczas leczenia produktem RoActemra® i po jego zakończeniu, ponieważ oznaki i objawy ostrego stanu zapalnego mogą być zmniejszone z powodu tłumienia reagentów fazy ostrej. Należy wstrzymać terapię produktem leczniczym RoActemra® jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie, zakażenie oportunistyczne lub sepsa. Chory, u którego rozwija się nowe zakażenie podczas leczenia preparatem RoActemra®, powinien przejść natychmiastową, kompletną diagnostykę adekwatną dla osób z obniżoną odpornością. Należy także rozpocząć odpowiednią terapię antybiotykową i ściśle monitorować chorego.

W dokumencie przedstawiono ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące gruźlicy. Chorego należy dokładnie zdiagnozować pod kątem zakażenia gruźlicą, również w stanie latencji, przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym RoActemra®. Przed rozpoczęciem stosowania

produktu leczniczego RoActemra® należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze u chorych, którzy w przeszłości przebyli gruźlicę, w tym utajoną, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia, oraz u chorych z ujemnym wynikiem testu na utajoną gruźlicę, ale narażonych na czynniki ryzyka zakażenia gruźlicą. Chorych leczonych produktem RoActemra® należy ściśle monitorować pod kątem rozwijania się jakichkolwiek objawów gruźlicy.

W dokumencie podano również informacje na temat zakażeń wirusowych. Reaktywację zakażeń wirusowych opisano w przypadku immunosupresyjnych terapii biologicznych, a przypadki zaostrzenia półpaśca obserwowano w badaniach klinicznych z produktem RoActemra®. W badaniach klinicznych nie obserwowano reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B; jednakże wykluczano chorych, u których stwierdzono obecność zapalenia wątroby w ramach badań przesiewowych.

W dokumencie zamieszczono także informacje dotyczące perforacji przewodu pokarmowego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki perforacji, głównie jako powikłania zapalenia uchyłków u chorych leczonych preparatem RoActemra®. Należy szybko ocenić chorych, u których wystąpią nowe objawy brzuszne w celu wczesnego rozpoznania perforacji żołądkowo-jelitowej.

Leczenie preparatem RoActemra® wiązało się z zaburzeniami wyników badań diagnostycznych. Raportowano wyższy wskaźnik występowania neutropenii oraz trombocytopenii, a także enzymów wątrobowych i parametrów lipidowych (cholesterol całkowity, trójglicerydy, cholesterol frakcji LDL i/lub cholesterol frakcji HDL). Warto dodać, iż w badaniach klinicznych nie stwierdzono związku neutropenii z występowaniem zakażeń, związku trombocytopenii z ciężkimi przypadkami krwawień i związku zaburzeń poziomu transaminaz z uszkodzeniem wątroby. Nie zaleca się stosowania leku u chorych z aktywną chorobą wątroby lub niewydolnością choroby. Zalecane jest ściśle monitorowanie powyższych parametrów laboratoryjnych w czasie leczenia tocilizumabem.

W dokumencie FDA podano informację, że wpływ leczenia produktem RoActemra® na rozwój nowotworów złośliwych nie jest znany, jednakże w badaniach klinicznych obserwowano występowanie nowotworów złośliwych. Zauważono jednocześnie, że TOC jest lekiem immunosupresyjnym, a terapia lekiem z tej grupy może zwiększać ryzyko zachorowań na nowotwory złośliwe.

Terapia TOC związana jest także z występowaniem reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych. Przerwanie terapii w związku z reakcjami nadwrażliwości (rumień, wysypka, pokrzywka) było konieczne jedynie u 8 (0,2%) chorych z RZS stosujących TOC i.v. oraz u 10 (0,7%) chorych z RZS stosujących TOC s.c. W związku z ryzykiem reakcji anafilaktycznych tocilizumab powinien być podawany przez wykwalifikowany personel medyczny z zachowaniem szczególnych środków ostrożności.

Zwrócono również uwagę na kwestię szczepień. Przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć aktualizację wszystkich szczepień, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Nie należy stosować żywych szczepionek równocześnie z produktem leczniczym RoActemra®, gdyż bezpieczeństwo nie zostało ustalone. Dane dotyczące odpowiedzi na szczepionkę żywą lub inaktywowaną nie są dostępne.

3.26.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków zaraportowane zostały przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tocilizumabem, które zostały wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierane były do 13 lipca 2019 roku.

Jak podano na stronie internetowej bazy, zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Tabela 103.

Zanotowane przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych TOC

| Kategoria zaburzeń | Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej | Liczba przypadków w grupie wiekowej powyżej 18 lat |
|--|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 1 373 | 4 473 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 308 | 993 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 319 | 1 112 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 483 | 1 156 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 50 | 71 |

| Kategoria zaburzeń | Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej | Liczba przypadków w grupie wiekowej powyżej 18 lat |
|---|---|--|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 134 | 493 |
| Zaburzenia psychiczne | 139 | 433 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 513 | 1 494 |
| Zaburzenia w obrębie oka | 157 | 465 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 39 | 160 |
| Zaburzenia serca | 165 | 650 |
| Zaburzenia naczyniowe | 269 | 920 |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 465 | 1 746 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | 877 | 2 463 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 168 | 615 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 762 | 2 032 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 1 726 | 3 095 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 138 | 470 |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | 28 | 76 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 19 | 84 |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | 9 | 18 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 2 283 | 4 466 |
| Badania diagnostyczne | 891 | 2 258 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 936 | 1 720 |
| Uwarunkowania społeczne | 204 | 338 |
| Procedury medyczne i chirurgiczne | 150 | 331 |
| Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>) | 18 | 31 |
| Ogółem | 12 623 | 32 163 |

Łącznie odnotowano 44 786 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących tocilizumab w nieokreślonej grupie wiekowej, najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2 283 przypadki), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (1 726 przypadków), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (1 373 przypadki), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (936 przypadków) oraz zaburzenia w badaniach diagnostycznych (891 przypadków). Pośród chorych otrzymujących tocilizumab w grupie wiekowej powyżej 18 lat, najczęściej występowały zdarzenia z tych samych kategorii zaburzeń, odpowiednio: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (4 473 przypadki), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (4 466 przypadków),

zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (3 095 przypadków), zaburzenia żołądka i jelit (2 463 przypadki), oraz zaburzenia w badaniach diagnostycznych (2 258 przypadków).

3.26.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

W oparciu o stronę internetową centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, która przechowuje informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania TOC. Wszelkie informacje zamieszczone na wspomnianej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem a zaobserwowanym zdarzeniem, dlatego też, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Poniższa tabela zawiera przypadki zdarzeń niepożądanych odnotowane w bazie WHO UMC.

Tabela 104.

Liczba odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tocilizumabem

| Kategoria zaburzeń | Liczba przypadków |
|--|-------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 11 617 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 1 724 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 2 088 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 1 913 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 139 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 1 032 |
| Zaburzenia psychiczne | 1 221 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 4 368 |
| Zaburzenia w obrębie oka | 1 106 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 438 |
| Zaburzenia serca | 1 371 |
| Zaburzenia naczyniowe | 2 583 |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 4 234 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | 5 797 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 883 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 5 053 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 6 939 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 816 |

| Kategoria zaburzeń | Liczba przypadków |
|---|-------------------|
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | 175 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 370 |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | 55 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 13 495 |
| Badania diagnostyczne | 6 182 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 4 993 |
| Uwarunkowania społeczne | 196 |
| Procedury medyczne i chirurgiczne | 599 |
| Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>) | 250 |

U chorych leczonych tocilizumabem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (13 495 przypadków), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (11 617 przypadków), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (6 939 przypadków), nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych (6 182 przypadki) oraz zaburzenia żołądka i jelit (5 797 przypadków).

4. Ograniczenia

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

- ⊕ w badaniach RCT włączonych do analizy uczestniczyli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby. Ponieważ przedmiotem wniosku refundacyjnego są chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby, dodatkowo przedstawiono wyniki dla tej subpopulacji dla porównania TOC+csDMARD względem komparatora csDMARD na podstawie danych nieopublikowanych w pełnym tekście (poster konferencyjny *Nadzieja-Kozioł 2019*, [redacted]). Porównanie bezpośrednie tocilizumabu względem adalimumabu możliwe było wyłącznie dla chorych z ciężką aktywnością choroby. Dlatego też analizę uzupełniono o wyniki porównania pośredniego poprzez wspólną referencję PLC+csDMARD. Porównanie pośrednie również wiązało się z ograniczeniem populacji (umiarkowana do ciężkiej aktywności choroby). W ramach analizy większość wyników dotyczyło zatem porównania skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji nieco szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym. Przedstawione dane stanowią jednak najlepsze dostępne dowody;

- ⊕ nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji docelowej;
- ⊕ w badaniu *OPTION* przedstawiono informację, że 1 chory zrandomizowany do grupy TOC 4 mg/kg otrzymywał TOC 8 mg/kg w czasie badania. Dane dla tego chorego zostały uwzględnione w grupie chorych TOC 4 mg/kg dla wyników ITT oraz w grupie TOC 8 mg/kg w wynikach dotyczących bezpieczeństwa;
- ⊕ wyniki z badania *ADACTA* uzyskane z publikacji głównej *Gabay 2013* uzupełniono o wyniki niepublikowane (dane z bazy clinicaltrials.gov (NCT01119859)), jednakże dane z bazy NCT wykorzystywano wyłącznie w sytuacji, kiedy w publikacji do badania wskazano wyniki niewystarczające do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń. W przypadku publikacji *Gabay 2013* dla DAS28 (zmiany względem wartości początkowych) nie wskazano miar rozrzutu dla średnich;
- ⊕ w badaniu *LITHE* po pierwszym roku obserwacji większość chorych zmieniła terapię z zaślepionej (TOC 4 mg+MTX, TOC 8 mg+MTX, PLC+MTX) na niezaślepiony TOC 8 mg, w związku z czym dla okresów obserwacji ponad 52 tygodnie w niniejszej analizie przedstawiono jedynie dane dotyczące profilu bezpieczeństwa. Wyniki dla dłuższych okresów obserwacji odnoszą się zatem do chorych o zróżnicowanym narażeniu na TOC;
- ⊕ w badaniach *Baek 2018*, *BREVACTA*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE*, *TOWARD*, *DE019*, *Kim 2007*, *RA-BEAM*, *SELECT-COMPARE*, *Weinblatt 2015* chorzy mogli skorzystać ze zmiany terapii na ratunkową (w badaniu *Baek 2018* i *BREVACTA* od 12. tygodnia, w badaniu *Kim 2007* od 18. tygodnia, w badaniu *SELECT-COMPARE* od 14. tyg., w pozostałych badaniach od 16. tygodnia badania);
- ⊕ część danych w analizie została odczytana z wykresów przedstawionych w publikacjach. Ograniczenie to dotyczy oceny odpowiedzi ACR w badaniach: *LITHE* (dla okresu obserwacji 12, 16 i 24 tygodni), *MEASURE* (dla okresu obserwacji 12 i 24 tygodni), *ROSE* (dla okresu obserwacji 12, 16 i 24 tygodnie) i *TOWARD* (dla okresu obserwacji 12, 16 i 24 tygodnie). Odczyt z wykresów obejmował również średnie zmiany wartości DAS28 względem wartości początkowych w 12 i 24 tygodniu w badaniu *MEASURE* oraz dane dotyczące częstości występowania niskiej aktywności choroby (DAS28 ≤3,2) i istotnej klinicznie zmiany wyniku DAS28 w 12., 16. i 24. tygodniu, dane dotyczące częstości występowania remisji klinicznej (DAS28 <2,6) w

12. i 16. tygodniu w badaniu *ROSE*. Powyższe ograniczenie wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych;

- ⊕ zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). Do badań *BREVACTA* i *ROSE* włączano chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym csDMARD (około 36% chorych w badaniu *ROSE* stosowało uprzednio 2 csDMARD). W badaniu *BREVACTA* średnia liczba uprzednio stosowanych DMARD w grupie badanej i kontrolnej wynosiła odpowiednio 1,3 i 1,4, przy czym przed włączeniem i w trakcie badania nie więcej niż 83% chorych stosowało MTX. Do badań *Baek 2018*, *CHARISMA*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ADACTA*, *ORAL Standard*, *RA-BEAM*, *SELECT-COMPARE*, *Weinblatt 2015* oraz *Chen 2009* włączano chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX. W tych badaniach (jedynie w badaniach *MEASURE* i *SELECT-COMPARE* nie podano na ten temat informacji) chorzy mogli uprzednio stosować także inne csDMARD. W badaniu *Baek 2018* nie więcej niż 60% chorych przyjmowało MTX w monoterapii, pozostali chorzy przyjmowali MTX w skojarzeniu z SSZ lub hydroksychlorochiną (przy czym nie podano informacji czy chorzy przyjmujący MTX w monoterapii nie byli uprzednio leczeni innymi csDMARD). W badaniu *CHARISMA* nie podano ilu chorych otrzymywało wcześniej terapię csDMARD innymi lekami niż MTX, w badaniu *LITHE* było to maksymalnie 75%, w *ORAL Standard* maksymalnie 56%, a w *Chen 2009* co najmniej 94% chorych. W badaniu *OPTION* średnia liczba wcześniej stosowanych DMARD wynosiła 1,5 w grupie badanej i 1,7 w grupie kontrolnej, w badaniu *ADACTA* wynosiła średnio 2,0 zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, a w badaniu *Chen 2009* chorzy stosowali uprzednio średnio 2,4 terapie DMARD. W badaniach *TOWARD*, *RA-BEAM* i *STAR* podano, że odpowiednio około 23%, 56% i 59% chorych stosowało uprzednio co najmniej 2 csDMARD. Do badań *ARMADA* i *Kim 2007* włączano chorych po niepowodzeniu MTX i co najmniej 1 innym csDMARD. Do badania *Wakabayashi 2011* włączano chorych po
-

niepowodzeniu terapii ≥ 1 csDMARD lub lekiem z grupy anty-TNF, ale nie podano dokładnych danych o wcześniej stosowanych terapiach;

- ⊕ populacja docelowa obejmuje chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami anty-TNF. W badaniach *ADACTA*, *ARMADA*, *Chen 2009*, *DE019*, *RA-BEAM*, *STAR* i *Weinblatt 2015* uprzednia terapia bDMARD stanowiła kryterium wykluczenia chorych. W badaniach *Baek 2018*, *Kim 2007* oraz *Ruiz-Limon 2017* nie podano informacji o wcześniejszej terapii lekami biologicznymi. W badaniach *MEASURE* i *ROSE* występował najwyższy odsetek chorych uprzednio leczonych lekami biologicznymi (około 40%). W pozostałych badaniach odsetek tych chorych był nie wyższy niż 20%: w badaniu *BREVACTA* odsetek wynosił około 20% chorych, w badaniu *LITHE* około 11% chorych, w badaniu *OPTION* nie przekroczył 10% chorych, w badaniu *ORAL Standard* terapię anty-TNF (za wyjątkiem terapii ADA, która nie była dopuszczalna) przed włączeniem do badania stosowało poniżej 10% chorych, a terapię innym bDMARD od 1,5% do 7,1% chorych, w badaniu *SELECT-COMPARE* terapię anty-TNF stosowało przed włączeniem do badania około 10% chorych, w badaniach *CHARISMA* i *TOWARD* chorzy mogli uprzednio przyjmować leki biologiczne, nie podano jednak jaki odsetek chorych stosował taką terapię. Do badania *Wakabayashi 2011* włączano chorych po niepowodzeniu terapii csDMARD lub anty-TNF, jednakże do niniejszej analizy włączono jedynie podgrupę chorych nieleczonych bDMARD. Różnicowanie pod względem wcześniejszej ekspozycji stanowiło ograniczenie dla przeprowadzonych metaanaliz wyników. Ze względu na różnicę udziału chorych wcześniej leczonych lekami biologicznym badania *MEASURE* i *ROSE* zostały wyłączone z analizy wrażliwości, jako badania o najwyższym odsetku chorych uprzednio leczonych bDMARD;
- ⊕ zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, TOC oraz ADA w programie należy stosować w skojarzeniu z MTX lub leflunomidem lub sulfasalazyną (w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania MTX). W badaniach włączonych do analizy ADA i TOC były stosowane w monoterapii (*ADACTA*), w skojarzeniu z MTX (*Baek 2018*, *CHARISMA*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *ROSE*, *TOWARD*, *Ruiz-Limon 2017*, *ARMADA*, *Chen 2009*, *DE019*, *Kim 2007*, *ORAL Standard*, *RA-BEAM*, *SELECT-COMPARE*, *STAR*, *Weinblatt 2015*), w skojarzeniu z leflunomidem (*ROSE*, *TOWARD*, *Ruiz-Limon 2017*, *RA-BAEM*, *STAR*) lub sulfasalazyną (*Baek 2018*, *TOWARD*, *RA-BAEM*, *STAR*), ale także w skojarzeniu

z innymi csDMARD, różnymi kombinacjami csDMARD oraz GKS, NLPZ i kwasem foliowym. W badaniach *BREVACTA* i *Wakabayashi 2011* nie określono dokładnie jakie csDMARD były zastosowane jako leczenie wspomagające;

- ⊕ w badaniu *Baek 2018* populację stanowili Koreańscy, czyli chorzy rasy żółtej. Populację docelową stanowią przede wszystkim chorzy rasy białej, zatem uwzględnienie tego badania może w pewnym stopniu wiązać się z ograniczeniem potencjalnych różnic rasowych;
- ⊕ w badaniu *BREVACTA* badany lek podawano w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w *ChPL RoActemra®* (TOC s.c. podawany co 2 tygodnie; w ChPL zalecane jest podawanie TOC s.c. co tydzień). Dlatego też wyniki badania *BREVACTA* posłużyły wyłącznie dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa;
- ⊕ w publikacji *Kivitz 2016* do badania *BREVACTA* przedstawiono łącznie chorych, którzy ukończyli 2 badania (*BREVACTA* i *SUMMACTA*). W ramach przedłużenia opisanego w publikacji *Kivitz 2016* chorzy zostali połączeni w jedną grupę, a następnie podzieleni na grupy i poddani terapii TOC s.c. q2w lub qw.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

Oceny tocilizumabu dokonano na podstawie badań randomizowanych porównujących TOC+csDMARD względem PLC+csDMARD oraz TOC względem ADA. Wykonano również porównanie pośrednie TOC+csDMARD vs ADA+csDMARD poprzez wspólną referencję PLC+csDMARD. Analizę uzupełniono o wyniki dla grupy TOC+csDMARD z badań jednoramiennych oraz wyniki długookresowej oceny bezpieczeństwa. W ramach analizy skuteczności analizowano główne punkty końcowe zalecane przez EMA jako najlepiej odzwierciedlające stan chorego.

W odnalezionych badaniach RCT uczestniczyli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej aktywności choroby, która nie w pełni odpowiada populacji docelowej, dlatego też w ramach uzupełnienia przedstawiono wszystkie dostępne dane dla chorych z umiarkowaną aktywnością choroby.

W badaniach włączonych do analizy głównej TOC podawano w postaci dożylniej. Porównanie TOC i.v. względem TOC s.c. przedstawiono w ramach *Analizy Problemu Decyzyjnego* niniejszego raportu. Dodatkowo w celu uzupełnienia danych zaprezentowano również wyniki bezpieczeństwa z badania *BREVACTA* dla TOC s.c. podawanego co 2 tygodnie. Należy

zaznaczyć, iż porównywalną skuteczność TOC podawanego i.v. vs s.c. udowodniono w poprzednich wnioskach refundacyjnych ocenianych przez AOTMiT, zatem nie stanowiła ona przedmiotu niniejszej analizy (odpowiednie skrótowe dane przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego).

Ocena skuteczności

Ocena skuteczności TOC+csDMARD względem csDMARD – porównanie bezpośrednie

Do oceny skuteczności TOC+csDMARD względem csDMARD włączono wysokiej jakości badania randomizowane (w grupie kontrolnej podawano PLC+csDMARD). Wyniki przedstawiono dla 12-, 16- i 24-tygodniowego okresu obserwacji, a w przypadku badania *LITHE* – dla 52 tygodni.

Wyniki analizy skuteczności porównania TOC+csDMARD vs csDMARD wskazują na wysoką skuteczność tocilizumabu w leczeniu chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. Analiza wyników dotyczących odsetka chorych, którzy uzyskali odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 wykazała na znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupą chorych poddanych terapii TOC+csDMARD w porównaniu z tymi, którzy stosowali wyłącznie csDMARD we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, tj. po 12, 16, 24 i 52 tygodniach. Metaanalizy wyników przeprowadzone z wykorzystaniem wszystkich badań oraz dodatkowo przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziły powyższe wyniki.

W analizowanych badaniach wykazano również, że TOC+csDMARD jest interwencją istotnie statystycznie skuteczniejszą w odniesieniu do redukcji wartości wskaźnika DAS28 we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (12, 16, 24 i 52 tygodni) w porównaniu do chorych, którzy przyjmowali PLC+csDMARD. W grupie badanej znamienne statystycznie częściej raportowano także obniżenie aktywności choroby do niskiej (wynik DAS28 $\leq 3,2$ punktu) oraz występowania remisji choroby (wynik DAS28 $< 2,6$ punktu) w wszystkich analizowanych punktach czasowych.

Ocena skuteczności TOC+csDMARD względem csDMARD – porównanie bezpośrednie (umiarkowana aktywność choroby)

Na podstawie wyników z posteru konferencyjnego *Nadzieja-Kozioł 2019* [REDACTED] [REDACTED] do randomizowanego badania *TOWARD*, przeprowadzono

analizę skuteczności TOC+csDMARD względem PLC+csDMARD w subpopulacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej (początkowy wynik wskaźnika DAS28 >3,2 i ≤5,1).

Wyniki uzyskane w populacji chorych o umiarkowanej aktywności choroby są spójne z tymi, jakie uzyskano w populacji o aktywności choroby umiarkowanej do ciężkiej. Analizę oparto na ocenie odpowiedzi klinicznej określanej za pomocą wskaźnika ACR, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.

Ocena TOC+csDMARD wskazuje dodatnią korelację skuteczności leczenia w zależności od czasu leczenia, w porównaniu do terapii csDMARD. Ponadto wyniki istotne statystycznie wydają się być również istotne klinicznie (za istotną klinicznie uznaje się zmianę w skali DAS28 o 1,2 pkt.). Siła interwencji uznana została za wysoką.

Ocena skuteczności TOC względem ADA – porównanie bezpośrednie

Skuteczność TOC względem ADA porównano bezpośrednio na podstawie wyników badania *ADACTA* (publikacja *Gabay 2013*). Po 24 tygodniach leczenia odpowiedź ACR20, ACR50 i odpowiedź ACR70 występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących TOC niż w grupie kontrolnej. Średnia zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych była większa w grupie chorych stosujących TOC niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Remisja RZS oraz niska aktywność RZS według wskaźnika DAS28 (≤3,2 pkt.) również występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych w grupie badanej niż w grupie otrzymującej ADA (odpowiednio 39,9% vs 10,5% oraz 51,5% vs 19,8%).

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność tocilizumabu w leczeniu chorych na RZS. Niemniej jednak należy pamiętać, iż wyniki pochodzą z badania, w którym uczestniczyli chorzy z ciężką aktywnością choroby, a chorzy w badaniu otrzymywali TOC lub ADA w monoterapii (chorych nie podawano leczenia skojarzonego csDMARD). Siłę interwencji uznano za wysoką.

Ocena skuteczności TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD – porównanie pośrednie

Z uwagi na ograniczenia zidentyfikowane dla porównania bezpośredniego TOC vs ADA (badanie *ADACTA*), w ramach niniejszej analizy przeprowadzono również porównanie pośrednie wyników z badań dla TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD. Wspólną

referencję stanowiło PLC+csDMARD. Do porównania pośredniego wykorzystano metaanalizy wyników dla chorych o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby:

- ⊕ badania dla TOC+csDMARD: *Baek 2018, CHARISMA, LITHE, MEASURE, OPTION, ROSE i TOWARD*;
- ⊕ badania dla ADA+csDMARD: *ARMADA, Chen 2009, DE019, Kim 2007, ORAL Standard, RA-BEAM, SELECT-COMPARE, STAR* oraz *Weinblatt 2015*.

Wyniki porównania pośredniego nie są jednoznaczne i świadczą o potencjalnie wyższej skuteczności TOC względem ADA podawanych w skojarzeniu z csDMARD.

Ocena częstości uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 wskazuje na porównywalną skuteczność tocilizumabu względem adalimumabu. Natomiast wyniki porównania pośredniego średniej zmiany wskaźnika DAS28 wskazują na wyższą skuteczność tocilizumabu względem adalimumabu, podawanych w skojarzeniu z csDMARD w czasie 12-tygodniowego okresu obserwacji. Odnotowano również znamienne statystycznie wyższą skuteczność TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD w odniesieniu do częstości uzyskania remisji klinicznej choroby (wynik wskaźnika DAS28 <2,6 pkt.) w czasie 12- oraz 24-tygodniowego okresu obserwacji (odpowiednio 20,0% vs 15,2% oraz 32,4% vs 18,5%). W grupie badanej istotnie statystycznie częściej uzyskiwano także niską aktywność choroby (wynik wskaźnika DAS28 ≤3,2 pkt.) zarówno w czasie 12- jak i 24-tygodniowego okresu obserwacji (odpowiednio 33,0% vs 25,1% oraz 46,9% vs 33,6%).

Ocena skuteczności TOC na podstawie badań jednoramiennych

W ramach przedstawienia wszystkich dostępnych danych dla populacji chorych o umiarkowanej aktywności choroby (początkowy wynik wskaźnika DAS28 mieszczący się w granicach >3,2 i ≤5,1) postanowiono zaprezentować również wyniki badań jednoramiennych: eksperymentalnego badania *Ruiz-Limon 2017* oraz obserwacyjnego badania *Wakabayashi 2011*.

W badaniu *Ruiz-Limon 2017* odnotowano istotną statystycznie zmianę wartości wskaźnika DAS28 w stosunku do wartości początkowej. W badaniu *Wakabayashi 2011* po 12 tygodniach terapii kliniczną remisję osiągnęło ponad 65% chorych, a po 24 tygodniach terapii blisko 70% chorych. Ponadto po 24 tygodniach terapii pozostał tylko jeden chory z wysoką aktywnością

choroby (na początku badania w podgrupie chorych z wysoką aktywnością choroby znajdowało się 19 osób).

Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD – porównanie bezpośrednie

Ocenę bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD przeprowadzono na podstawie badań randomizowanych dla 20-tygodniowego okresu obserwacji (badanie *CHARISMA*), 24-tygodniowego okresu obserwacji (badania *Baek 2018*, *OPTION*, *MEASURE*, *ROSE*, *TOWARD*), oraz dla 52 tygodni (badanie *LITHE*).

Wyniki analizy bezpieczeństwa porównania TOC+csDMARD vs csDMARD wskazują na akceptowalne bezpieczeństwo tocilizumabu w leczeniu chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ogółem wyniki metaanalizy nie wykazały znamienych statystycznie różnic między interwencją badaną i kontrolną. W ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych różnice znamienne statystycznie na niekorzyść tocilizumabu raportowano jedynie w ocenie częstości występowania ciężkich zakażeń ogółem: 3,0% vs 1,5% (metaanaliza badań *Baek 2018*, *ROSE* i *TOWARD*), ciężkiego zapalenia tkanki łącznej: 0,7% vs 0,0% (wyniki metaanalizy).

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 20 tygodni stwierdzono brak różnic pomiędzy grupami. Autorzy badania *CHARISMA* wskazali ponadto, iż większość zdarzeń charakteryzowała się nasileniem łagodnym do umiarkowanego. Istotne statystycznie różnice między grupą badaną (72,4% vs 61,2%) odnotowano natomiast w występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24 tygodni. Przy czym zdarzenia o ciężkim nasileniu występowały stosunkowo rzadko w obydwu grupach a różnica nie była znamienna statystycznie (8,6% vs 6,3%).

Metaanaliza danych pochodzących z badań *OPTION* i *TOWARD* wykazała, że częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem była znamienne statystycznie niższa w grupie poddanej terapii TOC (12,8% vs 17,3%). Natomiast zgonie z

metaanalizą badań *OPTION* i *ROSE* istotnie statystycznie niższą częstość odnotowano również w grupie chorych poddanych terapii TOC w przypadku pogorszenia RZS w czasie 24 tygodni (2,2% vs 8,3%).

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść grupy badanej raportowano również w odniesieniu do zakażeń ogółem, zaburzeń żołądka i jelit ogółem, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem czy wysypki. Znamienne różnice dotyczyły również analizy częstości występowania nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych ogółem oraz poszczególnych badaniach diagnostycznych. Znamienne statystycznie wyniki dotyczyły oceny wzrostu aktywności AIAT, wzrostu aktywności AspAT, wzrost poziomu bilirubiny, spadku liczby neutrofilii, wzrostu stężenia cholesterolu ogółem oraz zaburzeń frakcji HDL i LDL po 24 i 52 tygodniach, a także spadku liczby leukocytów i spadku liczby płytek krwi w 1. stopniu nasilenia po 24 tygodniach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zaburzeń występowania przeciwciał anti-TOC, stężenia trójglicerydów oraz zaburzeń stężenia apolipoprotein.

Ocena bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD – porównanie bezpośrednie (umiarkowana aktywność choroby)

Na podstawie wyników z posteru konferencyjnego *Nadzieja-Koziół 2019* [redacted] (dane do badania *TOWARD*) przeprowadzono analizę bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD w czasie 24 tygodni dla subpopulacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby.

Wyniki uzyskane w populacji chorych o umiarkowanej aktywności choroby wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD. Wyniki oparto o analizę częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem [redacted]

[redacted] Analiza statystyczna wykazała brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy TOC+csDMARD względem csDMARD.

Ocena bezpieczeństwa TOC względem ADA – porównanie bezpośrednie

Bezpieczeństwo TOC względem ADA porównano na podstawie wyników badania *ADACTA* (publikacja *Gabay 2013*) dla 32 tygodni (chorzy z ciężką aktywnością choroby wg wskaźnika DAS28).

W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonu, ani ciężkich zdarzeń niepożądanych. Również zdarzenia niepożądane w czasie 24 tygodni zaobserwowano u zbliżonego odsetka chorych (około 82% chorych stosujących TOC oraz u około 83% chorych w grupie kontrolnej).

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania większości z rozpatrywanych w badaniu zmian parametrów laboratoryjnych. Jedynie wzrost stężenia cholesterolu LDL z 3,37 – 4,14 mmol/l do >4,14 mmol/l, obniżenie liczby płytek krwi o 1. stopniu nasilenia i obniżenie liczby neutrofilii o 2. stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie TOC niż w grupie stosującej ADA.

Ocena bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD – porównanie pośrednie

Do porównania pośredniego TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD wykorzystano wyniki dla chorych o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby:

- ⊕ badania dla TOC+csDMARD: *Baek 2018, CHARISMA, OPTION, ROSE i TOWARD*;
- ⊕ badania dla ADA+csDMARD: *Kim 2007, ORAL Standard, RA-BEAM, STAR* oraz *Weinblatt 2015*.

Analiza częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zakażeń ogółem nie wykazała różnic istotnych statystycznie dla TOC+csDMARD vs ADA+csDMARD.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zakażenia oraz ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie TOC+csDMARD niż w grupie ADA+csDMARD. Niemniej jednak warto zauważyć, iż zdarzenia te raportowano u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach w obu badaniach (od <1 do 7% chorych).

Ocena bezpieczeństwa TOC s.c. podawanego co 2 tygodnie

Dodatkowo postanowiono przedstawić ocenę bezpieczeństwa tocilizumabu s.c. podawanego w skojarzeniu z csDMARD względem PLC+csDMARD na podstawie danych z badania *BREVEACTA*. W badaniu tym tocilizumab podawano w schemacie dawkowania odmiennym od zalecanego zarejestrowanego w Unii Europejskiej. Zgodnie z ChPL RoActemra® tocilizumab podskórnie zaleca się podawać w odstępach tygodniowych, natomiast w badaniu *BREVEACTA*

lek ten podawano co 2 tygodnie. Uznano jednakże że badanie to stanowi dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów, częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (63% vs 58%). Jedyne różnice istotne statystycznie raportowano w przypadku częstości występowania rumienia oraz niektórych zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych dotyczących wzrostu aktywności ALAT, AspAT, występowania neutropenii, spadku liczby płytek krwi, wzrostu stężenia cholesterolu ogółem oraz frakcji LDL. Wyniki badania *BREVACTA* dla tocilizumabu podawanego s.c. co 2 tygodnie były spójne z wynikami badań dla tocilizumabu podawanego i.v.

Ponadto w ramach uzupełnienia analizy przedstawiono wyniki przedłużenia badania *BREVACTA* z publikacji *Kivitz 2018*. Okres obserwacji wynosił 96 tygodni. Ponieważ w ramach przedłużenia badania po 24 tygodniach badania chorzy z grupy placebo zostali przydzieleni do leczenia tocilizumabem, przedstawiono wyłącznie wyniki dla grupy TOC+csDMARD. Zaprezentowano również wyniki z publikacji *Kivitz 2016* dotyczące profilu bezpieczeństwa chorych leczonych tocilizumabem s.c., którzy ukończyli uprzednio badanie *BREVACTA* lub *SUMMACTA*. W ramach tego badania chorzy otrzymywali TOC s.c. co tydzień lub co 2 tygodnie przez kolejne 84 tygodnie.

W czasie 96 tygodni trwania badania zgony raportowano u 7 (1,6%) chorych otrzymujących TOC s.c. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano 69 razy u 437 chorych w czasie 96 tygodnia trwania badania *BREVACTA*. W przedłużeniu badań *BREVACTA* i *SUMMACTA* ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 11% i 9% chorych otrzymujących odpowiednio TOC co tydzień lub co 2 tygodnie. Najczęściej raportowano występowanie ciężkich zakażeń ogółem: 20 zdarzeń na 437 chorych w czasie 96 tygodni badania *BREVACTA* oraz 11 zdarzeń na 217 chorych w czasie 84-tygodniowego przedłużenia. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z marginalną częstością (<10 zdarzeń).

Ocena długookresowego bezpieczeństwa TOC

Długookresowe bezpieczeństwo TOC oceniono na podstawie wyników z badania *Baek 2018* oraz *LITHE*. Okres obserwacji obejmujący przedłużenie badań wynosił łącznie 72 tygodnie (badanie *Baek 2018*) oraz 104 i 260 tyg. (badanie *LITHE*).

W ramach przedłużeń badań raportowano marginalne przypadki zgonów u chorych: 1 zgon w czasie 72 tygodni, 8 zgonów (0,8% chorych) w czasie 104 tygodni oraz 22 zgonów (1,9% chorych) w czasie 260 tygodni (5 lat).

W 72-tygodniowym okresie obserwacji w badaniu *Baek 2018* raportowano wystąpienie 298 działań niepożądanych u 74% chorych, wśród których najczęściej wymieniano: zapalenie gardła, zwiększoną aktywność AIAT i AspAT, leukopenię, granulocytopenię i hipercholesterolemię. Wystąpienie zakażeń ogółem odnotowano wśród 42% chorych, a reakcje związane z infuzją u 7% chorych. Ponadto stwierdzono wystąpienie 19 ciężkich działań niepożądanych u 14 (16%) chorych, w tym 9 ciężkich zakażeń u 7 (8%) chorych.

Podczas 72 tygodni badania *Baek 2018* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 26% chorych, w tym ciężkie zakażenia u 9% chorych. W badaniu *LITHE* ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 15% chorych po 104 tygodniach oraz u 27% chorych po 260 tygodniach trwania badania. W obu badaniach najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami były ciężkie zakażenia ogółem (9-10% chorych).

Zdarzenia niepożądane podczas przedłużeń badań *Baek 2018* i *LITHE* wystąpiły u większości chorych (około 94%). Najczęściej raportowano zdarzenia z kategorii zakażeń (53% chorych) w czasie 72 tygodni leczenia. U stosunkowo wysokiego odsetka chorych (około 40%) odnotowano również zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, tj. neutropenia, wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności AIAT oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL ≥ 60 mg/dl.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono na podstawie informacji zawartych w raporcie oceniającym dla produktu leczniczego RoActemra® stosowanego w leczeniu chorych na RZS, wydanym przez EMA w 2009 roku. Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tocilizumabu, Komitet ds. Rejestracji Leków uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego RoActemra® jest korzystny.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono także dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra®*, ostrzeżenia i komunikaty wydane przez PRAC, FDA, URPLW MiPB oraz dane z bazy *ADRReports* i *WHO UMC*. W dokumentach tych najczęściej zwraca się uwagę na występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia jamy nosowej i gardła, bólu głowy, nadciśnienia tętniczego i zwiększenie aktywności AIAT. Do najcięższych działań niepożądanych należały poważne zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita, ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby oraz reakcje nadwrażliwości.

W bazie *ADRReports* oraz bazie *WHO UMC* zareportowane zostały przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra®, wśród których najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia w badaniach diagnostycznych.

Wnioski

Wyniki analizy klinicznej wskazują na wyższą skuteczność TOC względem csDMARD oraz wyższą skuteczność względem ADA w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. Analizę przeprowadzono dla kluczowych efektów zdrowotnych tj. istotne klinicznie obniżenie wskaźnika DAS 28 oraz wyższa częstość występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70.

Co więcej wyniki dla subpopulacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby są spójne z wynikami dla chorych z aktywnością umiarkowaną do ciężkiej. Zatem wnioskowanie na podstawie wyników dla populacji nie w pełni zgodnej z wnioskowaną nie jest obciążone dużą niepewnością. Oznacza to, że istnieją dowody kliniczne potwierdzające zasadność zniesienia ograniczenia kwalifikacji chorych do programu lekowego wyłącznie do chorych z wysoką aktywnością choroby.

Biorąc pod uwagę wymienione korzyści z zastosowania TOC i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego RoActemra® w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma

lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem).

6. Dyskusja

Celem analizy klinicznej dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab), jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z wybranym komparatorem w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). Wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy wskazują, iż tocilizumab stanowi terapię o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa również w zdefiniowanej populacji docelowej. Na podstawie licznych badań RCT i wykonanych porównań bezpośrednich zarówno z csDMARD, jak i z ADA oraz dodatkowego porównania pośredniego z ADA stwierdzono wyższą skuteczność TOC względem obu komparatorów.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa mają wagę krytyczną. Jakość danych z badań oceniono jako wysoką – w przypadku oceny badań randomizowanych, jako średnią w przypadku oceny wyników odczytanych z wykresów, wyników metaanalizy, dla których wykazano heterogeniczność, w przypadku porównania pośredniego oraz wyników dla subpopulacji o aktywności umiarkowanej (dane nieopublikowane) oraz jako niską, gdy wykorzystywano wyniki z badań o ograniczeniach metodycznych (badania, w przypadku których wykorzystano wyniki z pojedynczych ramion). Szczegółowa ocena znajduje się w rozdziale 3.8.3.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki w większości oparte zostały na wysokiej jakości badaniach randomizowanych. Jednakże dotyczyły w dużej mierze populacji nieznacznie szerszej od wnioskowanego wskazania, tj. chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby. W ramach oceny TOC względem csDMARD w populacji chorych o umiarkowanej aktywności choroby możliwe było wykorzystanie jedynie danych z posteru konferencyjnego *Nadzieja-Kozioł 2019* [redacted] dla subpopulacji z badania *TOWARD* (dane nieopublikowane w pełnym tekście). Dodatkowo przedstawiono wyniki z pojedynczych ramion z badań

stanowiących uzupełnienie analizy. Niemniej jednak należy podkreślić, iż przedstawiono wszelkie dostępne dowody naukowe do oceny tocilizumabu względem wszystkich wybranych komparatorów, a wyniki dla subpopulacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby były zbieżne z wynikami dla chorych ogółem (co potwierdza, że wnioskowanie na ich podstawie nie jest dużym ograniczeniem analizy). Nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających porównanie TOC względem komparatorów w populacji docelowej, w rzeczywistej praktyce klinicznej. Biorąc pod uwagę powyższe, wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako średnią.

Wiarygodność zewnętrzna analizy również oceniona została jako średnia. W ramach analizy uwzględniono szeroki zakres danych, z licznych i zróżnicowanych badań klinicznych, a dodatkowo przedstawiono dane pozwalające ocenić bezpieczeństwo terapii w długim okresie obserwacji. Pomimo pewnych ograniczeń związanych z niepełną spójnością danych względem wnioskowanej populacji z dużym prawdopodobieństwem można wnioskować o możliwości odniesienia uzyskanych wyników na populację docelową.

Dla niniejszej analizy stwierdzono niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 rekordy, w tym 1 badanie o statusie zakończonego, nieopublikowanego (ocena TOC+MTX względem PLC+MTX u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, po niepowodzeniu terapii co najmniej 2 csDMARD) oraz 1 badanie o statusie nieznanym (ocena TOC względem bDMARD u chorych na RZS w rzeczywistej praktyce klinicznej). Nie odnaleziono informacji, czy w ramach powyższych badań wyszczególnione zostaną grupy chorych z umiarkowaną aktywnością choroby.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 1 przegląd systematyczny, którego celem była ocena wpływu TOC na funkcję śródbłonna w populacji chorych na RZS o umiarkowanej aktywności. W ramach opracowania oceniano obserwacyjne badanie *Ruiz-Limon 2017* (włączone do analizy), na podstawie którego wykazano korzystny wpływ TOC na funkcję śródbłonna naczyńowego.

Wyniki analizy klinicznej zostały oparte na bezpośrednim porównaniu ze zdefiniowanymi dla tocilizumabu komparatorami (csDMARD oraz ADA). Oba podstawowe porównania wiązały się z ograniczeniem populacji dotyczącym ciężkości choroby. Niemniej jednak przedstawione w

niniejszej analizie wyniki uznano za wystarczające w szczególności biorąc pod uwagę, iż wyniki dla subpopulacji o umiarkowanej aktywności choroby były zbieżne z wynikami dla szerszej populacji chorych. Ponadto można również przypuszczać, iż wyniki skuteczności TOC mogą być potencjalnie zaniżone z uwagi na uwzględnienie części chorych z ciężką aktywnością RZS, co uznać należy za podejście konserwatywne.

W części włączonych badań zidentyfikowano ograniczenia dotyczące wcześniejszej ekspozycji chorych na inne terapie DMARD. O ile w badaniach *ADACTA*, *ARMADA*, *Chen 2009*, *DE019*, *RA-BEAM*, *STAR* i *Weinblatt 2015* uprzednia terapia bDMARD stanowiła kryterium wykluczenia chorych, tak w pozostałych badaniach *BREVECTA*, *CHARISMA*, *LITHE*, *MEASURE*, *OPTION*, *Oral Standard*, *SELECT-COMPARE*, *ROSE* i *TOWARD* niektórzy chorzy byli uprzednio leczeni bDMARD (w badaniach *Baek 2018*, *Kim 2007* oraz *Ruiz-Limon 2017* nie podano informacji o wcześniejszej terapii lekami biologicznymi, a w badaniu *Wakabayashi 2011* ocenie poddano podgrupę chorych nieleczonych uprzednio bDMARD). Najwyższy odsetek dotyczył badań *MEASURE* i *ROSE* (około 40%). W pozostałych badaniach odsetek nie przekraczał 20%. Biorąc pod uwagę powyższe, za właściwe uznano przeprowadzenie w ramach metaanalizy wyników dodatkowej analizy wrażliwości, wykluczającej badania *MEASURE* i *ROSE*. Warto dodać, iż otrzymane wyniki analizy wrażliwości były spójne z analizą podstawową.

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* populację docelową stanowią chorzy, u których nastąpiło niepowodzenie terapii ≥ 2 lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak MTX, LEF, SSZ oraz leki antymalaryczne (w tym po niepowodzeniu terapii MTX). Na podstawie danych demograficznych wiadomym jest, że w badaniach *ADACTA*, *Chen 2009*, *ARMADA* oraz *Kim 2017* kryterium uprzedniego stosowania co najmniej 2 DMARD zostało spełnione, natomiast w pozostałych badaniach u części chorych niepowodzenie wcześniejszego leczenia dotyczyło 1 csDMARD. Kryterium to może w niewielkim stopniu wpływać na wiarygodność wyników, jednakże należy pamiętać, iż stopień ekspozycji na wcześniejsze leczenie był podobny w porównywanych względem siebie grupach, a więc wpływał zarówno na wyniki dla grup badanych, jak i kontrolnych.

Analizę danych dotyczących skuteczności dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby oparto na wynikach dla odpowiedzi ACR. W wytycznych *EMA 2015* [9] dotyczących

leków stosowanych w leczeniu RZS (innych niż NLPZ) wskazano, iż obecnie **głównym celem leczenia RZS jest uzyskanie i utrzymanie niskiej aktywności choroby** (najkorzystniej remisji objawów tj. stanu zapalnego, bólu i obrzęku stawów). Należy dążyć również do zapobiegania uszkodzeniom strukturalnym. Pozostałe cele leczenia odnoszą się do poprawy funkcjonowania fizycznego, zmniejszenia zmęczenia i poprawy jakości życia chorych. W wytycznych tych wskazano, że **pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia powinna być ocena remisji choroby zgodnie z kryteriami EULAR/ACR** lub remisja choroby/niska aktywność choroby zgodnie z kryteriami EULAR. Powyższe informacje świadczą, iż ocena chorych z umiarkowaną aktywnością choroby na podstawie dostępnych danych została przeprowadzona dla kluczowego kryterium określającego skuteczność leczenia w analizowanej jednostce chorobowej.

Analiza główna została przeprowadzona na podstawie badań dla TOC podawanego dożylnie w dawce 8 mg/kg. Dane dla TOC podawanego podskórnym były ograniczone, a porównanie względem komparatora możliwe było wyłącznie na podstawie badania *BREVACTA*, w ramach którego TOC podawano co 2 tygodnie, tj. w częstotliwości nieodpowiadającej schematowi zalecanemu w ChPL RoActemra®. Badania z grupą kontrolną dla TOC podawanego s.c. nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Niemniej jednak w celu szerokiego przedstawienia wszystkich możliwych danych, kluczowe wyniki z badań *MUSASHI* oraz *SUMMACTA* zamieszczone zostały w ramach *Analizy Problemu Decyzyjnego* niniejszego raportu [8]. Ponadto warto podkreślić, iż porównanie TOC i.v. względem TOC s.c. zostało wykonane w ramach wniosku refundacyjnego z 2017 roku [2]. Na jego podstawie AOTMiT zaakceptował podejście o porównywalności obu sposobów podawania leku oraz wydał pozytywną rekomendację finansową na podstawie ww. badań dla TOC s.c.

Warto również dodać, iż tocilizumab został zarejestrowany do stosowania w 2009 roku, zatem praktyczne doświadczenie z tym lekiem jest wystarczająco długie, aby zidentyfikować potencjalne zagrożenia związane z jego stosowaniem. Lek ten jest również refundowany w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, jednakże wyłącznie w populacji chorych z ciężką aktywnością choroby. Natomiast zdecydowana większość zagranicznych rekomendacji finansowych dla TOC nie ogranicza finansowania TOC wyłącznie do chorych z ciężką aktywnością choroby, lecz odnosi się do finansowania ze środków publicznych TOC u chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zgodnie z zapisami Programu lekowego (załącznik B.33) pierwsza ocena skuteczności leczenia wykonywana jest po 3 miesiącach terapii, a warunkiem dalszego leczenia jest stwierdzenie osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS28 $\leq 5,1$, DAS $\leq 3,7$ lub SDAI ≤ 26 . Natomiast po 6 miesiącach warunkiem jest osiągnięcie remisji (DAS28 $\leq 2,6$, DAS $\leq 1,6$ lub SDAI 3,3) lub niskiej aktywności choroby (DAS28 $\leq 3,2$, DAS $\leq 2,4$ lub SDAI ≤ 11). W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki zarówno dla 12, jak i 24 tygodni, które wskazują jednoznacznie na skuteczność TOC w tych kluczowych do oceny okresach obserwacji.

Reumatoidalne zapalenie stawów stanowi dość szeroko rozpowszechnioną chorobę. Oszacowano, że w Polsce 1% osób z dorosłej populacji cierpi na tę chorobę [16], z czego można wywnioskować, że aż około 400 000 osób narażonych jest na niepełnosprawność i w dużej mierze inwalidztwo wynikające z przebiegu RZS. Bezpośrednio związanymi z tym schorzeniem czynnikami, które wykazują istotny wpływ na obniżenie jakości życia chorych są: uciążliwy ból, zmiany pozastawowe, niepełnosprawność oraz powikłania układowe. Związane z chorobą ograniczenie wydolności funkcjonalnej odciska piętno i rzutuje na integralne dziedziny życia chorego. Pierwszym dającym się zauważyć objawem zapalenia stawów jest ból, zwykle występujący w spoczynku, a nasilający się podczas wykonywania ruchu, bądź nacisku. Doprowadza on do ograniczenia wykonywania ruchów, co wiąże się bezpośrednio z pogłębianiem niepełnosprawności, które z kolei skutkuje utrudnieniem w przejawianiu pełnej aktywności życiowej w kontekście społecznym.

Uczucie bólu towarzyszącego chorobie jest przyczyną niepokoju chorego, jego drażliwości, wyczerpania i ciągłej koncentracji na objawach. Dodatkowo systematycznie pogłębiające się inwalidztwo oraz świadomość postępu choroby, prowadzi do zaburzeń emocjonalnych. U znacznej części chorych stwierdza się reakcje nerwicowe neurasteniczne, czasami także depresyjne oraz zmiany osobowości. Rozwija się także poczucie zupełnej zależności od otoczenia [28, 31]. Warto dodać, iż chorzy na RZS żyją przeciętnie 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, których przyczyną jest RZS [35]. Wpływ na jakość życia chorego na RZS mają nie tylko dolegliwości bólowe. Innymi czynnikami są: reakcja na terapię oraz występowanie działań niepożądanych po podanych produktach leczniczych, charakterystyka choroby, jej przewlekła postać, a w dalszej perspektywie wpływ tych czynników na całościowe powodzenie zastosowanej terapii [22]. Statystyki pokazują, że co 4

osoba cierpiąca na RZS, z dużym prawdopodobieństwem potrzebuje zabiegu operacyjnego, w związku ze zniszczeniem dużego stawu. Szacuje się, że po 5 latach trwania choroby, 50% osób staje się niezdolnymi do wykonywania pracy, a po 10 latach liczba chorych niezdolnych do pracy dochodzić może do 100% [20]. Całkowite obciążenie finansowe ponoszone przez społeczeństwo z tytułu leczenia i opieki nad osobami z RZS obejmuje koszty bezpośrednie, czyli hospitalizację, ambulatoryjną opiekę specjalistyczną, udział w programach lekowych, a także koszty dodatkowych leków wykorzystywanych w terapii. Rozpatrując obciążenie finansowe w ujęciu całościowym, przeważają koszty pośrednie, które ponoszone są z powodu: niezdolności chorych do pracy, zwolnień lekarskich oraz rehabilitacji.

W stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2014 roku podkreślono, iż obecne leczenie biologiczne w Polsce daje mniejsze szansę na osiągnięcie u chorego celu terapeutycznego jakim jest remisja lub niska aktywność choroby, ponieważ jedynie chorzy z wysoką aktywnością choroby mogą być kwalifikowani do takiego leczenia. W stanowisku tym wskazano również, iż takich ograniczeń nie stawiają rekomendacje europejskie. Dopuszczają one leczenie biologiczne również przy umiarkowanej aktywności RZS, co prowadzi do szybszej poprawy i osiągnięcia celu terapeutycznego. Celem leczenia powinna być bowiem zawsze remisja choroby, dająca największe szanse na ograniczenie postępujących zmian strukturalnych narządu ruchu [33]. Profesor Josef Smolen w wykładzie dotyczącym zastosowania leków biologicznych w leczeniu RZS zaprezentowanym podczas IX Środkowoeuropejskiego Kongresu Reumatologicznego w 2012 roku wskazał, iż leki biologiczne są bardzo istotne w leczeniu RZS, a umiarkowana aktywność choroby nie stanowi wystarczającego argumentu dla odrzucenia leków biologicznych, zwłaszcza w sytuacji, gdy chory nie wykazuje odpowiedzi na tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby [36].

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

7. Załączniki

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

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

Tabela 105

Zakończone (nieopublikowane) i trwające badania kliniczne dla tocilizumabu w populacji docelowej

| Tytuł | Numer identyfikacyjny | Status | Sponsor | Metodyka | Cel | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|--|-----------------------|-----------------------------|----------------------|---|---|------------------|---------------------|
| <i>National Institutes of Health</i> | | | | | | | |
| Randomized, Placebo-controlled Study of Tocilizumab in Combination With Methotrexate for Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Patients | NCT01258712 | Zakończone, nieopublikowane | Chugai Pharma Taiwan | Randomizowane, początkowo zaślepione, z grupą kontrolną placebo, fazy III, przeprowadzone na Tajwanie | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TOC+MTX względem PLC+MTX u chorych na RZS o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby, po niepowodzeniu terapii ≥ 2 csDMARD (w tym MTX). | Grudzień 2010 r. | Październik 2012 r. |

| Tytuł | Numer identyfikacyjny | Status | Sponsor | Metodyka | Cel | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|---|-----------------------|--|-------------------|---|---|------------------|------------------|
| Risk of Cardiovascular Events in Patients Using Tocilizumab as Compared With Other Biologics in Multiple Large Healthcare Databases | NCT02797769 | Nieznany (ostatni status z lipca 2016 r.: trwające, jeszcze nie rekrutujące chorych) | Hoffmann-La Roche | Obserwacyjne, restrospektywne, kohortowe, przeprowadzone na podstawie danych z ośrodków w Stanach Zjednoczonych | Ocena tocilizumabu w porównaniu do innych leków biologicznych (bDMARD) u chorych na RZS w rzeczywistej praktyce klinicznej. | Sierpień 2015 r. | Styczeń 2017 r. |

Data ostatniego wyszukiwania: 21.10.2018 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 106.

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

| Nr | Zapytanie | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw**] |
|----|--|------------------------------------|--|--|
| #1 | ("arthritis rheumatoid" OR "rheumatoid arthritis" OR "arthritis deformans" OR "arthrosis deformans" OR "beauvais disease" OR "polyarthritis" OR "progressive poly arthritis" OR "inflammatory arthritis" OR "rheumathritis" OR "rheumatic arthritis" OR "rheumatic polyarthritis" OR "chronic articular rheumatism") | 136 783 | 15 322 | 161 010 |
| #2 | ("Actemra" OR "actemra 200" OR "atlizumab" OR "r1569" OR "r1569" OR "roactemra" OR "tocilizumab") | 2 700 | 932 | 6 926 |
| #3 | #1 AND #2 | 1 380 | 614* | 3 647 |
| #4 | [embase]/lim | n/d | n/d | 1 431 |

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 591, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 23

**dodatkowo operator tn przy zapytaniu dla interwencji

Data wyszukiwania: 17.07.2019 r.

Tabela 107.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – etap III

| Nr | Zapytanie | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw***] |
|----|--|------------------------------------|--|---|
| #1 | ("arthritis rheumatoid" OR "rheumatoid arthritis" OR "arthritis deformans" OR "arthrosis deformans" OR "beauvais disease" OR "polyarthritis" OR "progressive poly arthritis" OR "inflammatory arthritis" OR "rheumathritis" OR "rheumatic arthritis" OR "rheumatic polyarthritis" OR "chronic articular rheumatism") | 136 783 | 15 322 | 161 010 |
| #2 | (D2E7 OR Humira OR adalimumab OR trudexa OR LU200134) | 7 661 | 2 832 | 18 870 |
| #3 | #1 AND #2 | 2 480 | 1 175** | 5 856 |
| #4 | (random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*) | 1 504 357 | n/d | 1 700 046 |

| | | | | |
|----|--------------|-----|-----|------|
| #5 | #3 AND #4 | 464 | n/d | 1123 |
| #6 | [embase]/lim | n/d | n/d | 390 |

**publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 1129

***dodatkowo operator tn przy zapytaniu dla interwencji oraz operator pt przy zapytaniu dla metodyki
Data wyszukiwania: 17.07.2019 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 108.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

| Baza | Strategia | Wynik |
|--|--|-------|
| I etap | | |
| CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ | (tocilizumab OR RoActemra) AND rheumatoid arthritis | 32 |
| II etap | | |
| EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu | (tocilizumab OR RoActemra) | 435 |
| ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/ | (tocilizumab OR RoActemra) | 1 |
| WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/ | (tocilizumab OR RoActemra) | 1 |
| FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm | (tocilizumab OR RoActemra) | 102 |
| The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/ | (tocilizumab OR RoActemra) AND rheumatoid arthritis | 216 |
| EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu | (tocilizumab OR RoActemra) AND rheumatoid arthritis | 100 |
| URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/ | tocilizumab | 3 |
| | RoActemra | 3 |

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 22.07.2019 r.

7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.4.1. Badania RCT dla TOC+DMARDs vs PLC+DMARDs

7.4.1.1. Badanie Baek 2018

| Badanie Baek 2018 [40] |
|---|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, fazy III, wieloośrodkowe;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap (24 tyg.) – podwójnie zaślepienie, kontrolowany placebo; ⊗ II etap (48 tyg.) – otwarte przedłużenie badania; <p>Pierwszy etap badania przeprowadzono pomiędzy październikiem 2009 roku i październikiem 2010 roku. Do przedłużenia mogli przystąpić chorzy, którzy ukończyli 24 tyg. pierwszego etapu badania oraz chorzy utraceni z badania ze względu na brak skuteczności badanego leku*. Przedłużenie badania zakończono we wrześniu 2011 roku.</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem stosowanych csDMARD (MTX vs MTX + inne csDMARD). Chorych przydzielano do grup (TOC+csDMARD, PLC+csDMARD) w stosunku 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójnie;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tocilizumab oraz placebo podawane były chorym w sposób zaślepiony;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: do badania zrandomizowano 99 chorych, 48 włączono do grupy TOC+csDMARD i 51 do grupy PLC+csDMARD:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w I etapie badania z grupy TOC+csDMARD łącznie utracono 8** (16,7%) z 48 chorych, 6 (12,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (2,1%) chorego z powodu naruszenia dobrej praktyki klinicznej, 1 (2,1%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (2,1%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania. W grupie TOC+csDMARD żaden chory nie zmienił terapii na ratunkową; ⊗ w I etapie badania z grupy PLC+csDMARD łącznie utracono 11 (21,6%) z 51 chorych, 1 (2,0%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (5,9%) chorych z powodu naruszenia dobrej praktyki klinicznej, 2 (3,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 5 (9,8%) chorych z powodu braku skuteczności terapii. Ponadto 16 (31,4%) chorych zmieniło terapię na ratunkową; ⊗ z 89 chorych włączonych do przedłużenia utracono 17 (19,1%) chorych, 13 (14,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,1%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (1,1%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 2 (2,2%) chorych z powodu braku skuteczności terapii; <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT (TOC+csDMARD: N=47; PLC+csDMARD: N=48) w głównym badaniu (24 tygodniowym);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: JW Pharmaceutical Co. Ltd.;</p> <p>Liczba ośrodków: 11 (Korea Płd.);</p> <p>Okres obserwacji: 72 tygodnie łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 24 tygodnie – etap randomizowany, podwójnie zaślepiony; ⊗ 48 tygodnie – otwarte przedłużenie; <p>Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła proporcja chorych, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu. Wielkość próby zapewniała 80%-ową moc weryfikacji hipotetycznej 30%-</p> |

Badanie Baek 2018 [40]

owej różnicy częstości występowania odpowiedzi ACR20 pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊕ aktywne RZS zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR zmienionymi w 1987 r., aktywną chorobę definiowano jako co najmniej 6 obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych), co najmniej 8 bolesnych stawów (na 68 ocenianych) oraz stężenie CRP ≥ 1 mg/dl lub OB ≥ 28 mm/h.;
- ⊕ RZS odporne na leczenie MTX w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi csDMARD. Dawki przyjmowanych csDMARD musiały być stałe przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem chorego do badania.

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ współwystępująca aktywna choroba, taka jak zakażenie lub nowotwór złośliwy;
- ⊕ nadwrażliwość w wywiadzie;
- ⊕ przeciwwskazania do leczenia ludzkimi, humanizowanymi lub mysimi monoklonalnymi przeciwciałami;
- ⊕ utajona gruźlica, jeśli chory odmówił przyjęcia odpowiedniego leczenia.

Dane demograficzne

| Parametr | Grupa badana (TOC+csDMARD) | Grupa kontrolna (PLC+csDMARD) |
|--|----------------------------|-------------------------------|
| Liczba chorych | 47 | 48 |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 52,6 (10,4) | 52,0 (12,2) |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg] | 55,2 (8,0) | 57,7 (10,2) |
| Mężczyźni, n (%) | 5 (10,6) | 6 (12,5) |
| Palenie tytoniu, n (%) | 2 (4,3) | 3 (6,3) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 10,8 (7,8) | 8,9 (7,17) |
| Wskaźnik DAS28-ESR, średnia (SD) | 6,1 (0,8) | 6,1 (1,1) |
| Stopień sprawności fizycznej wg klasyfikacji ACR, n (%) | I | 10 (21,3) |
| | II | 22 (46,8) |
| | III | 15 (31,9) |
| | IV | 0 (0,0) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) [0-66] | 21,8 (12,1) | 22,8 (14,0) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) [0-68] | 10,3 (4,9) | 11,9 (10,0) |
| Ocena bólu według chorego, średnia (SD) [VAS 0-100 mm]*** | 58,6 (23,1) | 60,7 (21,8) |
| Ogólna ocena aktywności choroby podana przez chorego, średnia (SD) [VAS 0-100 mm]^ | 64,0 (24,4) | 65,9 (20,0) |
| Ogólna ocena aktywności choroby podana przez lekarza, średnia (SD) [VAS 0-100 mm]^ | 63,4 (15,7) | 63,0 (18,1) |

| Badanie Baek 2018 [40] | | |
|---|-------------------------|-------------|
| Wskaźnik HAQ-DI ³⁴ , średnia (SD) ^{^^} | 1,3 (0,7) | 1,4 (0,6) |
| Stężenie CRP ³⁵ , średnia (SD) [mg/dl] | 2,7 (2,5) | 3,0 (2,7) |
| Poziom OB, średnia (SD) [mm/h.] | 52,2 (25,6) | 52,5 (27,1) |
| Dodatni wynik RF, n (%) ^{^^^} | 34 (72,3) | 24 (50,0) |
| Stężenie RF, średnia (SD) [j/ml] [#] | 162 (191) | 164 (217) |
| Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl] | 11,7 (1,3) | 12,0 (1,4) |
| Przyjmowane csDMARD, n (%) | MTX | 28 (59,6) |
| | MTX+hydroksychlorochina | 13 (27,7) |
| | MTX+sulfasalazyna | 6 (12,8) |
| Dawka MTX, średnia (SD) [mg/tydzień] | 14,5 (3,0) | 13,6 (3,4) |
| Doustne GKS, n (%) | 39 (83,0) | 45 (93,8) |
| INTERWENCJA | | |
| <p>Interwencja badana: tocilizumab 8 mg/kg podawany co cztery tygodnie w formie około 60 minutowej infuzji i.v.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane co cztery tygodnie w formie około 60 minutowej infuzji i.v.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy stosowali terapię csDMARD. Terapia obejmowała przyjmowanie MTX lub MTX w połączeniu z innymi csDMARD (hydroksychlorochiną lub sulfasalazyną). Średnia dawka MTX wynosiła 14,5 mg/tydzień w grupie badanej i 13,6 mg/tydzień w grupie kontrolnej.</p> <p>Dozwolone było stosowanie doustnych GKS (dawka równoważna prednizonu ≤10 mg/dobę) i NLPZ, o ile dawki były stałe przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Chorzy, u których w 12. tygodniu nie odnotowano żadnej poprawy lub w 16. tygodniu nie odnotowano co najmniej 20%-owej poprawy w liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów mogli zostać poddani jednorazowej terapii ratunkowej, która obejmowała zmianę przyjmowanego csDMARD, zwiększenie dawki csDMARD, podanie GKS w iniekcji dostawowej do 1 stawu objętego stanem zapalnym lub zwiększenie dawki doustnego GKS (dawka równoważna prednizonu ≤10 mg/dobę).</p> <p>Do przedłużenia badania włączono 89 chorych. Chorym podawano tocilizumab 8 mg/kg co cztery tygodnie w formie około 60 minutowej infuzji i.v. Dozwolone były modyfikacje w ramach terapii csDMARD, NLPZ i doustnymi GKS, zgodnie z decyzją badacza. Dawka doustnych GKS mogła być zwiększona (dawka równoważna prednizonu ≤10 mg/dobę) lub zmniejszona do 40. tyg. badania. Dostawowe iniekcje GKS również dozwolone były do 40. tyg. badania.</p> | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 24 tyg.; ⊗ wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika względem wartości początkowych, kliniczna remisja choroby) w czasie 24 tyg.; ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg.; ⊗ długookresowa ocena bezpieczeństwa TOC w czasie 72 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia analizy (inne punkty końcowe oceniane w ramach skuteczności leczenia niż odpowiedź ACR oraz wskaźnik DAS28). | | |

³⁴ ang. *Health Assessment Questionnaire* – kwestionariusz oceny zdrowia, ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index* – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia

³⁵ wartość prawidłowa poniżej 0,8 mg/dl

*w rzeczywistości do przedłużenia włączono 9 chorych, których utracono z I etapu badania: 5 chorych, których utracono z grupy PLC+csDMARD z powodu braku skuteczności oraz 4 chorych (3 z grupy PLC+csDMARD i 1 z TOC+csDMARD), których utracono z powodu naruszenia protokołu badania lub dobrej praktyki klinicznej

**w przypadku 1 chorego utrata była spowodowana zdarzeniami niepożądanymi oraz naruszeniem dobrej praktyki klinicznej

***0=brak bólu, 100=największy możliwy ból [32]

^0=brak aktywności choroby, 100=wysoka aktywność choroby [10, 24]

^^0=brak trudności, 3=niezdolny do wykonania czynności [23]

^^^grupę TOC+csDMARD i PLC+csDMARD porównano za pomocą testu chi-kwadrat, $p=0,0256$

#średnie miano czynnika reumatoidalnego obliczono dla chorych z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym (≥ 15 j/ml)

7.4.1.2. Badanie **BREVACTA**

| Badanie BREVACTA (publikacja <i>Kivitz 2014</i> , <i>Kivitz 2016</i> oraz <i>Kivitz 2018*</i>) [44, 45, 46] |
|---|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, III fazy; Badanie składało się z 2 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap podwójnie zaślepienie, kontrolowany placebo: TOC s.c. 162 mg q2w + csDMARD vs PLC q2w + csDMARD (publikacja <i>Kivitz 2014</i>); ⊗ II etap niezaślepienie: TOC s.c. 162 mg q2w + csDMARD (publikacja <i>Kivitz 2018</i>); <p>Dodatkowo w publikacji <i>Kivitz 2016</i> przedstawiono otwarte przedłużenie badania o 84 tygodnie (w publikacji analizowano łącznie chorych którzy ukończyli badania BREVACTA i SUMMACTA, których powtórnie zrandomizowano do grup otrzymujących TOC s.c. podawany co tydzień lub co 2 tygodnie). (Z uwagi na niewłaściwą interwencję (TOC podawano w odstępach co 2 tygodnie, natomiast zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL TOC należy podawać co tydzień), wyniki badania BREVACTA posłużyły wyłącznie dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizację w stosunku 2:1 przeprowadzono ze stratyfikacją względem masy ciała (<60 kg, 60 do <100 kg oraz ≥100 kg) i regionu geograficznego; po 24 tygodniach badania RCT wszystkich chorych z obu grup przydzielono do niezaślepieniego leczenia TOC s.c. q2w;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, w czasie pierwszych 24 tygodni badania łącznie utracono 37 (5,6%) z 656 zrandomizowanych chorych, u jednego chorego w grupie PLC+DMARD doszło do błędnego podania pierwszej dawki leku, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie TOC s.c.+DMARD utracono 28 (6,4%) z 437 chorych; ⊗ w grupie PLC+DMARD utracono 9 (4,1%) z 218 chorych; <p><u>W czasie 72 tygodni przedłużenia badania utracono:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 43 (12,7%) z 338 chorych z grupy TOC q2w -> TOC q2w (zdarzenia niepożądane – 16 (4,7%), zgon – 4 (1,2%), brak skuteczności – 2 (0,6%), decyzja chorego – 15 (14,4%), naruszenie protokołu – 2 (0,6%), utrata z obserwacji – 3 (0,9%), inne – 1 (0,3%)); ⊗ 11 (9,2%) z 119 chorych z grupy PLC -> TOC (zdarzenia niepożądane – 3 (2,5%), zgon – 1 (0,8%), decyzja chorego – 6 (5,0%), utrata z obserwacji – 1 (0,8%)); ⊗ 14 (14,3%) z grupy 98 chorych, którzy przeszli z TOC na terapię ratunkową (zdarzenia niepożądane – 6 (6,6%), brak skuteczności – 3 (3,1%), decyzja chorego – 5 (5,1%)); ⊗ 17 (18,9%) z grupy 90 chorych, którzy przeszli z PLC na terapię ratunkową w pierwszych 24 tygodniach badania (zdarzenia niepożądane – 6 (6,1%), brak skuteczności – 3 (3,3%), decyzja chorego – 5 (5,5%), naruszenie protokołu – 1 (1,1%), utrata z obserwacji – (1,1%), inne – 1 (1,1%)); <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche, Ltd.;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 96 tygodni + 84 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap podwójnie zaślepienie: 24 tygodnie (etap właściwy); ⊗ II etap niezaślepienie: 72 tygodnie (przedłużenie – publikacja <i>Kivitz 2018</i>); ⊗ przedłużenie badania w publikacji <i>Kivitz 2016</i> – 84 tygodnie (średni czas trwania leczenia wynosił 0,93 roku; całkowity średni czas trwania terapii TOC wyniósł 2,6 lat); <p>Analiza statystyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$; ⊗ statystyka opisowa (publikacja <i>Kivitz 2018</i> i <i>Kivitz 2016</i>); <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> |

| Badanie BREVACTA (publikacja Kivitz 2014, Kivitz 2016 oraz Kivitz 2018*) [44, 45, 46] | | |
|---|---------------------------------|-------------------------------|
| POPULACJA | | |
| Kryteria włączenia: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥18. r.ż.; ⊗ zdiagnozowane RZS (według kryteriów ACR, czas trwania choroby ≥6 miesięcy); ⊗ ≥6 obrzękniętych stawów oraz ≥8 bolesnych stawów; ⊗ ≥1 stawów z radiograficznie potwierdzoną erozją tkanki spowodowaną RZS; ⊗ stężenie CRP ≥10 mg/l oraz OB ≥28 mm/h; ⊗ brak wystarczającej odpowiedzi na minimum jeden DMARD; ⊗ przed rozpoczęciem badania należało przerwać stosowanie wszystkich leków biologicznych (co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania należało przerwać leczenie etanerceptem (ETA); dla infliksymabu, certolizumabu, golimumabu, adalimumabu okres ten wynosił co najmniej 8 tygodni, stosowanie ankinry należało przerwać co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem badania). | | |
| Kryteria włączenia (publikacja Kivitz 2016): | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥18. r.ż.; ⊗ zdiagnozowane RZS (według kryteriów ACR, czas trwania choroby ≥6 miesięcy); ⊗ umiarkowana do ciężkiej aktywność choroby; ⊗ ukończenie badania BREVACTA lub SUMMACTA; ⊗ szansa na uzyskanie dalszych efektów terapii TOC (w opinii badacza). | | |
| Kryteria wykluczenia: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ⊗ inne niż RZS schorzenia reumatyczne; ⊗ aktywne zakażenie, nowotwory złośliwe, zapalenie wątroby typu B lub C; ⊗ nadwrażliwość na leki biologiczne. | | |
| DANE DEMOGRAFICZNE | | |
| Parametr | Grupa badana (TOC s.c.+csDMARD) | Grupa kontrolna (PLC+csDMARD) |
| Liczba chorych | 437 | 219 |
| Mężczyźni, n (%) | 62 (14,2) | 38 (17,4) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 52,1 (11,45) | 52,0 (11,71) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 11,1 (8,24) | 11,1 (8,39) |
| Region, n (%) | Europa | 101 (23,1) |
| | Ameryka Północna | 89 (20,4) |
| | Ameryka Południowa | 176 (40,3) |
| | Pozostałe regiony | 71 (16,2) |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg] | 70,32 (16,63) | 70,04 (15,76) |
| Masa ciała, n (%) | <60 kg | 119 (27,2) |
| | od 60 kg do <100 kg | 292 (66,8) |
| | ≥100 kg | 26 (5,9) |
| Równoczesne leczenie, n (%) | MTX | 361 (82,6) |
| | Inne DMARD | 76 (17,4) |
| Liczba wcześniej stosowanych DMARD, średnia (SD) | 1,3 (0,7) | 1,4 (0,8) |
| Wcześniejsze niepowodzenie lekami anty-TNF, n (%) | 89 (20,4) | 47 (21,5) |
| Dodatni wynik RF, n (%) | 349 (80,8)/432 | 178 (81,7)/218 |
| Dodatni wynik ACPA, n (%) | 359 (83,7)/429 | 180 (82,9)/217 |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl] | 2,0 (2,62) | 1,9 (2,42) |

| Badanie BREVACTA (publikacja Kivitz 2014, Kivitz 2016 oraz Kivitz 2018*) [44, 45, 46] | | |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Poziom OB, średnia (SD) [mg/dl] | 50,9 (24,76) | 49,4 (25,95) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) [0-68] | 28,1 (14,99) | 27,5 (14,42) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) [0-66] | 17,5 (10,34) | 17,6 (9,94) |
| Wskaźnik DAS28, średnia (SD) | 6,7 (0,92) | 6,6 (0,94) |
| SHS ^{^^^} , średnia (SD) | 59,01 (65,90)** | 60,38 (66,47)*** |
| JSN [#] , średnia (SD) | 28,18 (31,06)** | 28,73 (31,7)*** |
| Erozja, średnia (SD) | 30,84 (36,35)** | 31,65 (36,63)*** |
| Wskaźnik HAQ-DI, średnia (SD) [0-3] | 1,6 (0,62) | 1,6 (0,63) |
| Ocena bólu w skali VAS (zakres 1-100), średnia (SD) | 57,8 (22,75) | 56,8 (22,32) |
| Całkowita ocena aktywności choroby przez chorego (zakres 1-100), średnia (SD) | 63,6 (22,43) | 62,2 (20,83) |
| Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza (zakres 1-100), średnia (SD) | 61,1 (17,04) | 61,8 (17,44) |
| DANE DEMOGRAFICZNE – publikacja Kivitz 2016 | | |
| Parametr | Grupa badana (TOC s.c. q2w+ csDMARD) | Grupa badana (TOC s.c. qw+ csDMARD) |
| Liczba chorych | 44 | 173 |
| Mężczyźni, n (%) | 11 (25,0) | 40 (23,1) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 59,7 (10,2) | 58,1 (10,4) |
| Czas trwania RZS, średnia (SD) [lata] | 13,8 (10,1) | 12,5 (8,7) |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg] | 77,4 (20,9) | 85,2 (22,2) |
| Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²] | 29,2 (7,3) | 31,3 (7,7) |
| Liczba bolesnych stawów (N=68), średnia (SD) | 13,8 (13,9) | 19,1 (18,5) |
| Liczba obrzękniętych stawów (N=66), średnia (SD) | 9,1 (8,9) | 10,8 (10,9) |
| Wskaźnik DAS28-ESR, średnia (SD) | 4,6 (1,7) | 4,6 (1,9) |
| CDAI ³⁶ , średnia (SD) | 20,1 (15,5) | 23,9 (16,4) |
| SDAI, średnia (SD) | 21,5 (15,7) | 25,1 (17,0) |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl] | 1,4 (2,3) | 1,1 (1,8) |
| Poziom OB, średnia (SD) [mm/h] | 34,1 (31,0) | 29,0 (25,5) |
| Wskaźnik HAQ-DI, średnia (SD) [0-3] | 1,0 (0,7) | 1,2 (0,7) |
| Ocena bólu w skali VAS (zakres 1-100), średnia (SD) | 36,9 (23,0) | 45,4 (29,5) |
| Całkowita ocena aktywności choroby przez chorego (zakres 1-100), średnia (SD) | 39,4 (24,5) | 47,3 (29,9) |
| Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza (zakres 1-100), średnia (SD) | 30,7 (24,2) | 38,1 (26,4) |

³⁶ ang. *Clinical Disease Activity Index* – kliniczny wskaźnik aktywności choroby

| Badanie <i>BREVACTA</i> (publikacja <i>Kivitz 2014</i> , <i>Kivitz 2016</i> oraz <i>Kivitz 2018*</i>) [44, 45, 46] |
|---|
| INTERWENCJA |
| <p>Interwencja badana: tocilizumab s.c. w dawce 162 mg co 2 tyg. + DMARD;</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo s.c. co 2 tyg. + DMARD;</p> <p>Pierwsze 6 iniekcji podawane było w ośrodku, następnie dozwolone było samodzielne podawanie leku podskórnie w domu.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy podczas badania przyjmowali ≥ 1 DMARD w stałych dawkach ≥ 8 tyg. Przed rozpoczęciem badania oraz doustne GKS (≤ 10 mg/dziennie prednizonu lub ekwiwalentu) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (do maksymalnej zalecanej dawki). Stosowanie tych leków było dozwolone jedynie, w przypadku gdy ich dawka była stała przez minimum 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Chorzy u których nie stwierdzono poprawy o co najmniej 20% w ocenie liczby obrzękniętych stawów oraz liczby bolesnych stawów, od 12 tygodnia mogli otrzymać terapię ratunkową TOC w dawce 162 mg s.c. podawanego co tydzień.</p> <p>Przedłużenie badania (publikacja <i>Kivitz 2016</i>):</p> <p>Chorzy otrzymywali TOC s.c. w dawce 162 mg co 2 tyg. lub co tydzień przez kolejne 84 tygodnie. Maksymalnie dopuszczalny czas przerwy w stosowaniu TOC po zakończeniu badań <i>BREVACTA</i> lub <i>SUMMACTA</i> wynosił 3 miesiące.</p> <p>W ramach przedłużenia dozwolone było stosowanie skojarzonego leczenia csDMARD, doustnych GKS oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych.</p> |
| PUNKTY KOŃCOWE |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ profil bezpieczeństwa – ocena TOC s.c. podawanego co 2 tygodnie +csDMARD vs PLC+csDMARD w czasie 24 tyg.; ⊗ długookresowa ocena bezpieczeństwa dla TOC s.c. (publikacja <i>Kivitz 2018</i> i <i>Kivitz 2016</i>). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności leczenia; ⊗ punkty końcowe dotyczące grupy kontrolnej dla przedłużonego okresu obserwacji (publikacja <i>Kivitz 2018</i>); ⊗ punkty końcowe oceniane u chorych otrzymujących terapię ratunkową. |

*publikacja *Kivitz 2014* stanowiła główną publikację do badania; publikacja *Kivitz 2018* zawierała długookresowe przedłużenie wyników badania o 72 tygodnie; publikacja *Kivitz 2016* stanowiła dodatkową publikację zawierającą wyniki przedłużenia badań *BREVACTA* oraz *SUMMACTA* (o kolejne 84 tygodnie), w której chorych zrandomizowano powtórnie do grup TOC q2w oraz qw – analizowano chorych z obu badań łącznie, w podziale na przydzielony schemat leczenia

[^]N=391

^{^^}N=186

^{^^^}SHS (ang. *modified Sharp/van der Heijde score* – skala Sharpa w modyfikacji van der Heijde)

[#]JSN (ang. *joint space narrowing* – zwężenie szpar stawowych)

7.4.1.3. Badanie CHARISMA

Badanie CHARISMA (publikacja Maini 2006) [49]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe

(z uwagi na kryteria interwencji, w niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie wyniki dla podgrupy chorych stosujących TOC 8 mg/kg+MTX oraz grupy PLC+MTX)

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja została przeprowadzona centralnie z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej ze stratyfikacją względem ośrodka i początkowej dawki MTX. Chorych przydzielono do 7, w przybliżeniu równolicznych grup (TOC 2 mg/kg+MTX, TOC 4 mg/kg+MTX, TOC 8 mg/kg+MTX, TOC 2 mg/kg, TOC 4 mg/kg, TOC 8 mg/kg, PLC+MTX). Badanie przeprowadzono pomiędzy 12 maja 2001 roku i 3 września 2002 roku;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, wszyscy chorzy i badacze byli zaślepieni względem podawanego leczenia. Placebo podawano chorym co 4 tyg. zgodnie ze schematem podawania TOC, w postaci roztworu wyglądem przypominającego interwencję badaną. PLC MTX i MTX podawano chorym we wcześniej przygotowanych, identycznie wyglądających kapsułkach (kapsułki PLC MTX zawierały wypełniacz laktozowy);

Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie z badania utracono 60 (16,7%) z 359 zrandomizowanych chorych (podany mógł być więcej niż 1 powód utraty chorego):

- ⊗ z grupy TOC 2 mg/kg łącznie utracono 12 (22,6%) z 53 chorych, 4 (7,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i/lub toksyczności o możliwym związku z lekiem, 6 (11,3%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i 5 (9,4%) chorych z innych powodów (wycofanie zgody na udział w badaniu, stosowanie zabronionych leków, wystąpienie innej choroby w trakcie trwania badania);
- ⊗ z grupy TOC 4 mg/kg łącznie utracono 11 (20,4%) z 54 chorych, 6 (11,1%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i/lub toksyczności o możliwym związku z lekiem, 5 (9,3%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i 1 (1,9%) chorego z innych powodów (wycofanie zgody na udział w badaniu, stosowanie zabronionych leków, wystąpienie innej choroby w trakcie trwania badania);
- ⊗ z grupy TOC 8 mg/kg łącznie utracono 8 (15,4%) z 52 chorych, 5 (9,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i/lub toksyczności o możliwym związku z lekiem, 2 (3,8%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i 2 (3,8%) chorych z innych powodów (wycofanie zgody na udział w badaniu, stosowanie zabronionych leków, wystąpienie innej choroby w trakcie trwania badania);
- ⊗ z grupy TOC 2 mg/kg+MTX łącznie utracono 6 (11,5%) z 52 chorych, 3 (5,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i/lub toksyczności o możliwym związku z lekiem, 1 (1,9%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia i 2 (3,8%) chorych z innych powodów (wycofanie zgody na udział w badaniu, stosowanie zabronionych leków, wystąpienie innej choroby w trakcie trwania badania);
- ⊗ z grupy TOC 4 mg/kg+MTX łącznie utracono 7 (14,3%) z 49 chorych, 6 (12,2%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i/lub toksyczności o możliwym związku z lekiem, 1 (2,0%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia i 2 (4,1%) chorych z innych powodów (wycofanie zgody na udział w badaniu, stosowanie zabronionych leków, wystąpienie innej choroby w trakcie trwania badania);
- ⊗ z grupy TOC 8 mg/kg+MTX łącznie utracono 7 (14,0%) z 50 chorych, 6 (12,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i/lub toksyczności o możliwym związku z lekiem, 1 (2,0%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia i 2 (4,0%) chorych z innych powodów (wycofanie zgody na udział w badaniu, stosowanie zabronionych leków, wystąpienie innej choroby w trakcie trwania badania);
- ⊗ z grupy PLC+MTX łącznie utracono 9 (18,4%) z 49 chorych, 4 (8,2%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i/lub toksyczności o możliwym związku z lekiem, 6 (12,2%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i 2 (4,1%) chorych z innych powodów (wycofanie zgody na udział w badaniu, stosowanie zabronionych leków, wystąpienie innej choroby w trakcie trwania badania).

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak,

- ⊗ analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT (FAS) tj. wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję leku badanego i dla których dostępne były porandomizacyjne dane dotyczące skuteczności (N=354, 5 z 359 zrandomizowanych chorych wyłączono z populacji ITT (FAS) ze względu na naruszenie protokołu badania);
- ⊗ analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych (N=359);

Badanie CHARISMA (publikacja Maini 2006) [49]

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Chugai Pharma Europe (Roche Group);

Liczba ośrodków: 57 (ośrodki w Europie);

Okres obserwacji: do 20 tygodni,

- ⊗ 16 tygodni – ocena skuteczności;
- ⊗ 20 tygodni – ocena bezpieczeństwa;

Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił procent chorych, którzy w 16. tygodniu uzyskali odpowiedź ACR20. Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ RZS zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR zmienionymi w 1987 r;
- ⊗ czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy;
- ⊗ aktywna choroba, tj. SJC ≥ 6 i TJC ≥ 6 (28 ocenianych stawów);
- ⊗ stężenie CRP ≥ 1 mg/dl i/lub poziom OB ≥ 28 mm/h;
- ⊗ niepowodzenie terapii MTX (występowanie aktywnej choroby (tj. SJC ≥ 6 i TJC ≥ 6 (28 ocenianych stawów) pomimo leczenia MTX) lub zaostrzenie choroby w trakcie przyjmowania MTX przez co najmniej 6 miesięcy. Dawka MTX musiała być stała przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ leukopenia (liczba białych krwinek $< 4,0 \times 10^9/l$, całkowita liczba neutrofilii $< 2,0 \times 10^9/l$) i/lub trombocytopenia (liczba płytek krwi $< 150 \times 10^9/l$);
- ⊗ nieprawidłowa czynność wątroby objawiająca się podwyższonym stężeniem AlAT lub AspAT ($> 1,5$ -krotność GGN) lub znaczące zaburzenie czynności nerek (stężenie kreatyniny we krwi $> 1,5$ -krotność GGN);
- ⊗ terapia lekami z grupy DMARDs (za wyjątkiem MTX) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ terapia antagonistą TNF w ciągu 12 tygodni przed infuzją badanego leku lub leflunomidem w ciągu 6 miesięcy przed infuzją badanego leku.

Dane demograficzne*

| Parametr | Grupa badana (TOC 2 mg/kg+MTX) | Grupa badana (TOC 4 mg/kg+MTX) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| Liczba chorych | 52 | 49 |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 49,2 (b/d) | 50,2 (b/d) |
| Mężczyźni, n (%) | 7 (13,5) | 12 (24,5) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [miesiące] | 9,33 (b/d) | 7,82 (b/d) |
| Czas trwania terapii MTX, średnia (SD) [miesiące] | 38,8 (27,1) | 29,0 (17,7) |
| Dawka MTX, n (%) | Niska** | 19 (36,5) |
| | Średnia** | 25 (48,1) |
| | Wysoka** | 8 (15,4) |
| Wskaźnik DAS28, średnia (SD)/N | 6,58 (b/d)/50 | 6,34 (b/d)/49 |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) [0-28] | 15,0 (b/d) | 13,0 (b/d) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) [0-28] | 11,0 (b/d) | 11,0 (b/d) |
| Ocena bólu według chorego, średnia (SD)/N | 59,7 (b/d)/50 | 60,2 (b/d)/49 |

| Badanie CHARISMA (publikacja Maini 2006) [49] | | | | |
|---|-----------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, średnia (SD)/N | | 62,3(b/d)/50 | 60,9 (b/d)/49 | |
| Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, średnia (SD)/N | | 59,2 (b/d)/50 | 59,5 (b/d)/49 | |
| Czas trwania porannej sztywności, średnia (SD) [minuty]/N | | 110,0 (b/d)/50 | 90,0 (b/d)/49 | |
| Dodatni wynik RF, n (%) | | 46 (88,5) | 38 (77,6) | |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]/N | | 28,0/50 | 31,0/49 | |
| Poziom OB, średnia (SD) [mm/h]/N | | 45,0 (b/d)/49 | 40,0 (b/d)/49 | |
| Parametr | | Grupa badana (TOC 8 mg/kg+MTX) | Grupa kontrolna (PLC+MTX) | |
| Liczba chorych | | 50 | 49 | |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | | 50,1 (b/d) | 50,9 (b/d) | |
| Mężczyźni, n (%) | | 11 (22,0) | 11 (22,4) | |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [miesiące] | | 10,62 (b/d) | 11,24 (b/d) | |
| Czas trwania terapii MTX, średnia (SD) [miesiące] | | 40,4 (32,7) | 33,3 (27,8) | |
| Dawka MTX, n (%) | Niska** | 18 (36,0) | 17 (34,7) | |
| | Średnia** | 24 (48,0) | 24 (49,0) | |
| | Wysoka** | 8 (16,0) | 8 (16,3) | |
| Wskaźnik DAS28, średnia (SD)/N | | 6,47 (b/d)/49 | 6,75 (b/d)/49 | |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) [0-28] | | 15,0 (b/d) | 16,0 (b/d) | |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) [0-28] | | 11,0 (b/d) | 12,0 (b/d) | |
| Ocena bólu według chorego, średnia (SD)/N | | 57,0 (b/d)/49 | 63,8 (b/d)/49 | |
| Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, średnia (SD)/N | | 62,1 (b/d)/49 | 68,8 (b/d)/49 | |
| Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, średnia (SD)/N | | 61,3 (b/d)/49 | 66,0 (b/d)/49 | |
| Czas trwania porannej sztywności, średnia (SD) [minuty]/N | | 120,0 (b/d)/49 | 90,0 (b/d)/49 | |
| Dodatni wynik RF, n (%) | | 40 (80,0) | 47 (95,9) | |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]/N | | 24,0 (b/d)/49 | 32,0 (b/d)/49 | |
| Poziom OB, średnia (SD) [mm/h]/N | | 39,0 (b/d)/49 | 43,0 (b/d)/49 | |
| Parametr | | Grupa badana (TOC 2 mg/kg) | Grupa badana (TOC 4 mg/kg) | Grupa badana (TOC 8 mg/kg) |
| Liczba chorych | | 53 | 54 | 52 |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | | 52,2 (b/d) | 49,3 (b/d) | 50,1 (b/d) |
| Mężczyźni, n (%) | | 9 (17,0) | 13 (24,1) | 14 (26,9) |

| Badanie CHARISMA (publikacja Maini 2006) [49] | | | | |
|--|-----------|---------------|-------------|----------------|
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [miesiące] | | 9,19 (b/d) | 9,79 (b/d) | 9,21 (b/d) |
| Czas trwania terapii MTX, średnia (SD) | | 33,0 (25,5) | 34,1 (26,5) | 40,0 (30,5) |
| Dawka MTX, n (%) | Niska** | 20 (37,7) | 20 (37,0) | 19 (36,5) |
| | Średnia** | 25 (47,2) | 25 (46,3) | 24 (46,2) |
| | Wysoka** | 8 (15,1) | 9 (16,7) | 9 (17,3) |
| Wskaźnik DAS28, średnia (SD)/N | | 6,48 (b/d)/52 | 6,55 (b/d) | 6,43 (b/d)/51 |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) [0-28] | | 15,0 (b/d) | 15,0 (b/d) | 15,0 (b/d) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) [0-28] | | 11,0 (b/d) | 11,0 (b/d) | 12,0 (b/d) |
| Ocena bólu według chorego, średnia (SD)/N | | 58,9 (b/d)/52 | 62,2 (b/d) | 58,5 (b/d)/51 |
| Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, średnia (SD)/N | | 62,0 (b/d)/52 | 63,6 (b/d) | 60,7 (b/d)/51 |
| Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, średnia (SD)/N | | 61,3 (b/d)/52 | 62,1 (b/d) | 59,5 (b/d)/51 |
| Czas trwania porannej sztywności, średnia (SD) [minuty]/N | | 90,0 (b/d)/52 | 110,0 (b/d) | 120,0 (b/d)/51 |
| Dodatni wynik RF, n (%) | | 44 (83,0) | 39 (72,2) | 43 (82,7) |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]/N | | 26,0 (b/d)/52 | 19,0 (b/d) | 22,0 (b/d)/51 |
| Poziom OB, średnia (SD) [mm/h]/N | | 39,0 (b/d)/52 | 41,0 (b/d) | 39,0 (b/d)/51 |
| INTERWENCJA | | | | |
| <p>Interwencja badana: tocilizumab 2 mg/kg, 4 mg/kg lub 8 mg/kg podawany co cztery tygodnie. TOC rozpuszczano w 0,9%-owym roztworze soli fizjologicznej i podawano w formie ponad 60 minutowej infuzji i.v.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane co cztery tygodnie. PLC (wodny roztwór sacharozy i polisorbátu 80, przypominający wyglądem interwencję badaną) rozpuszczano w 0,9%-owym roztworze soli fizjologicznej i podawano w formie ponad 60 minutowej infuzji i.v.</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymali cztery infuzje TOC lub PLC.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy w 4 grupach (TOC 2 mg/kg+MTX, TOC 4 mg/kg+MTX, TOC 8 mg/kg+MTX, PLC+MTX) otrzymywali MTX w stałej dawce 10-25 mg/tydzień. Chorzy w 3 grupach (TOC 2 mg/kg, TOC 4 mg/kg, TOC 8 mg/kg) otrzymywali TOC w monoterapii (chorym podawano PLC MTX). Dawka MTX pozostawała stała przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez cały okres jego trwania. Chorzy losowo przydzieleni do grup przyjmujących TOC w monoterapii zmieniali terapię MTX na PLC MTX w dniu 0. badania. MTX podawano we wcześniej przygotowanych kapsułkach zawierających dawki 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5 lub 25 mg MTX oraz wypełniacz laktozowy, a PLC MTX w postaci wcześniej przygotowanych kapsułek zawierających jedynie wypełniacz laktozowy.</p> <p>Wszyscy chorzy w okresie trwania badania przyjmowali stałe dawki kwasu foliowego (5 mg/tydzień). Kwas foliowy dostarczany chorym w wszystkich ośrodkach pochodził z jednego źródła.</p> <p>Dozwolone było stosowanie doustnych GKS (dawka równoważna prednizolonu ≤10 mg/dobę) oraz NLPZ u chorych wymagających ich podawania, jeśli dawki były stałe przez co najmniej 4 tygodni przed włączeniem do badania i przez cały okres jego trwania.</p> | | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p>* odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 16 tyg.;</p> | | | | |

Badanie CHARISMA (publikacja Maini 2006) [49]

- ⊗ wskaźnik DAS28 (kliniczna remisja choroby) w czasie 16 tyg.;
- ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie 20 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe oceniane w grupach TOC 4 mg/kg+MTX, TOC 2 mg/kg + MTX, TOC 2 mg/kg, TOC 4mg/kg oraz TOC 8 mg/kg;
- ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia analizy (inne punkty końcowe oceniane w ramach skuteczności leczenia niż odpowiedź ACR oraz wskaźnik DAS28).

*w publikacji podano również informację na temat uprzedniego leczenia RZS dla chorych ogółem: większość chorych była wcześniej leczona 1-3 różnymi DMARDs, niektórzy jednak otrzymywali wcześniej więcej niż 5 różnych DMARDs. 1,4% chorych otrzymywało cyklofosfamidę, 6,4% chorych leflunomid, 53,5% chorych sulfasalazynę, 6,7% chorych azatioprynę, 20,3% chorych cyklosporynę, 2,8% chorych etanercept, 2,8% chorych auranofin, 23,4% chorych chlorochinę, 3,1% chorych preparaty złota, 12,0% chorych hydroksychlorochinę, 2% chorych penicylaminę, 21,2% chorych aurotiomalat sodowy. 50 chorych przed włączeniem do badania przyjmowało terapię anty-TNF (etanercept lub infliksymab)

**niska dawka – 10 mg/tydzień lub 12,5 mg/tydzień, średnia dawka – 15 mg/tydzień lub 17,5 mg/tydzień, wysoka dawka – 20 mg/tydzień, 22,5 mg/tydzień lub 25 mg/tydzień

7.4.1.4. Badanie LITHE

| Badanie LITHE (publikacja <i>Kremer 2011</i> , <i>Fleischmann 2013</i> , <i>Kremer 2016</i>) [41, 47, 48] |
|--|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap (52 tyg.) – podwójnie zaślepienie, z PLC; ⊗ II etap (52 tyg.) – etap otwarty badania; ⊗ III etap (156 tyg.) – otwarte przedłużenie badania. <p>(Z uwagi na kryterium populacji i interwencji w niniejszej analizie przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla 52 tygodni pierwszego etapu badania na podstawie publikacji <i>Kremer 2011</i>. Wyniki dotyczące skuteczności zostały uzupełnione o dodatkowe dane z publikacji <i>Fleischmann 2013</i> dla okresu obserwacji 52 tygodnie. Ponadto w analizie przedstawiono wyniki oceny profilu bezpieczeństwa dla grupy chorych leczonych TOC z etapów przedłużenia badania na podstawie publikacji <i>Fleischmann 2013</i> i <i>Kremer 2016</i>; przedstawiono wyłącznie wyniki dla TOC podawanego w dawce 8 mg/kg)#</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorzy byli losowo przydzielani do grupy w stosunku 1:1:1 (TOC 8 mg/kg vs TOC 4 mg/kg vs PLC). W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem ośrodka;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: placebo podawano chorym co 4 tyg. zgodnie ze schematem podawania TOC. Również leki w ramach terapii ratunkowej podawano w sposób zaślepiony. Chorzy w grupie TOC 8 mg/kg+MTX, którzy nie uzyskali zadowalającej odpowiedzi na leczenie kontynuowali przyjmowanie dawki 8 mg/kg (najwyższa dozwolona dawka) jako terapii ratunkowej w celu utrzymania zaślepienia. Zdjęcia rentgenowskie oceniane były przez 2 niezależnych badaczy, którzy nie znali przypisania chorych do grup, chronologicznej kolejności uzyskania obrazów i odpowiedzi klinicznej chorych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p><u>W ramach etapu RCT badania utracono łącznie 167 (14,0%)* z 1190 chorych w populacji ITT, w tym m.in.**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z grupy TOC 8 mg/kg+MTX utracono 33 (8,3%) z 398 chorych z powodów związanych z bezpieczeństwem i 2 (0,5%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie; ⊗ z grupy TOC 4 mg/kg+MTX utracono 28 (7,0%) z 399 chorych z powodów związanych z bezpieczeństwem i 1 (0,3%) chorego z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie; ⊗ z grupy PLC+MTX utracono 11 (2,8%) z 393 chorych z powodów związanych z bezpieczeństwem i 12 (3,1%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie; <p><u>W II etapie badania utracono:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z grupy chorych pierwotnie zrandomizowanych do TOC 8 mg/kg+MTX utracono 27 (7,0%) z 338 chorych, w tym 4 (1,2%) chorych, którzy w I etapie badania zmienili terapię na ratunkową; ⊗ z grupy chorych pierwotnie zrandomizowanych do TOC 4 mg/kg+MTX utracono 32 (9,4%) z 342 chorych, w tym 13 (3,8%) chorych, którzy w I etapie badania zmienili terapię na ratunkową; ⊗ z grupy chorych pierwotnie zrandomizowanych do PLC+MTX utracono 38 (11,7%) z 326 chorych, w tym 23 (7,1) chorych, którzy w I etapie badania zmienili terapię na ratunkową; <p><u>Dane z publikacji <i>Kremer 2016</i>:</u></p> <p>populacji TOC w całym okresie trwania badania utracono 445 (38,7%) z 1 149 chorych, 239 (20,8%)*** z powodów związanych z bezpieczeństwem (w tym 22 (1,9%) chorych z powodu zgonu) oraz 206 (17,9%) chorych z powodów niezwiązanych z bezpieczeństwem (34 (3,0%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, 110 (9,6%) chorych z powodu odmowy dalszego leczenia, 26 (2,3%) z powodu braku możliwości dalszej obserwacji, 36 (3,1%) z innych powodów).</p> <p>Skala Jadad: 4/5 (brak szczegółowego opisu metody randomizacji);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak,</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT tj. wszystkich chorych, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku badanego (TOC 8 mg/kg+MTX: N=398; TOC 4 mg/kg+MTX: N=399; PLC+MTX: N=393); ⊗ analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku badanego i u których wykonano co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa terapii (TOC 8 mg/kg+MTX: N=399; TOC 4 mg/kg+MTX: N=399; PLC+MTX: N=392); |

| Badanie LITHE (publikacja Kremer 2011, Fleischmann 2013, Kremer 2016) [41, 47, 48] | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ⊗ analizę skuteczności i bezpieczeństwa dla całego okresu badania przeprowadzono dla populacji TOC, tj. wszystkich chorych, którzy w trakcie badania otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego (N=1 149) (Kremer 2016); <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd.;</p> <p>Liczba ośrodków: 121 (ośrodki w 14 krajach);</p> <p>Okres obserwacji: łącznie 260 tyg. (5 lat);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 52 tygodnie (1 rok) – etap z grupą kontrolną placebo, podwójnie zaślepiiony; ⊗ 52 tygodnie (1 rok) – etap otwarty; ⊗ 156 tygodni (3 lata) – otwarte przedłużenie badania; <p>Analiza statystyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; ⊗ statystyka opisowa (publikacja Kremer 2016); <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> | | | |
| POPULACJA | | | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ RZS zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR, z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby w opinii badacza; ⊗ czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy; ⊗ niepowodzenie terapii MTX, tj. liczba obrzękniętych stawów ≥ 6, liczba bolesnych stawów ≥ 8, stężenie CRP ≥ 1 mg/dl lub poziom OB ≥ 28 mm/h; ⊗ ≥ 1 potwierdzona radiograficznie erozja stawu pomimo leczenia MTX przez co najmniej 12 tyg. przed rozpoczęciem badania (stała dawka 10-25 mg/tydzień przez co najmniej 8 tygodni); ⊗ zakończenie terapii DMARDs (innymi niż MTX) i lekami biologicznymi przed włączeniem do badania (leflunomid ≥ 12 tygodni, infliksymab /adalimumab ≥ 8 tygodni i etanercept ≥ 2 tygodnie przed włączeniem do badania). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ poważne choroby współwystępujące; ⊗ istotne zaawansowanie układowej RZS; ⊗ klasa IV wg klasyfikacji stopnia sprawności fizycznej w RZS; ⊗ inne choroby zapalne stawów; ⊗ obecne lub nawracające zakażenia; ⊗ nieprawidłowa aktywność AIAT lub AspAT ($> 1,5$-krotność GGN), całkowitej bilirubiny (powyżej GGN), hemoglobiny ($< 8,5$ g/dl) lub trójglicerydów (> 900 mg/dl); ⊗ nieprawidłowa liczba białych krwinek ($< 3 \times 10^9/l$) lub płytek krwi ($< 100 \times 10^9/l$); ⊗ przebyta przewlekła choroba dolnego odcinka przewodu pokarmowego, która mogłaby doprowadzić do perforacji; ⊗ wcześniejsze niepowodzenie terapii anti-TNF; ⊗ leczenie GKS podawanymi dożylnie lub pozajelitowo w ciągu ≤ 6 tyg. przed rozpoczęciem badania. | | | |
| Dane demograficzne | | | |
| Parametr | Grupa badana (TOC 8 mg/kg + MTX) | Grupa badana (TOC 4 mg/kg + MTX) | Grupa kontrolna (PLC+MTX) |
| Liczba chorych | 398 | 399 | 393 |
| Mężczyźni, n (%) | 72 (18,1) | 64 (16,0) | 67 (17,0) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 53,4 (11,7) | 51,4 (12,6) | 51,3 (12,4) |
| Czas trwania choroby, średnia (zakres) [lata] | 9,3 (0,6; 48,8) | 9,4 (0,5; 43,2) | 9,0 (0,5; 44,3) |
| Wskaźnik DAS28, średnia (SD) | 6,6 (1,0) | 6,5 (0,9) | 6,5 (1,0) |

| Badanie LITHE (publikacja Kremer 2011, Fleischmann 2013, Kremer 2016) [41, 47, 48] | | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Całkowita liczba zajętych stawów, średnia (SD) [0-68] | 29,3 (15,2) | 27,9 (14,2) | 27,9 (14,8) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) [0-66] | 17,3 (9,5) | 17,0 (9,8) | 16,6 (9,2) |
| Całkowity wynik w skali Sharpa zmodyfikowanej przez Genanta, średnia (zakres)^ | 28,8 (0; 178,7) | 28,7 (0; 171,4) | 28,5 (0; 190,5) |
| Dotadni wynik RF, n (%) | 330 (82,9) | 323 (81,0) | 322 (81,9) |
| Wskaźnik HAQ, średnia (SD) | 1,5 (0,6) | 1,5 (0,6) | 1,5 (0,6) |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl] | 2,3 (2,6) | 2,1 (2,4) | 2,2 (2,5) |
| Poziom OB, średnia (SD) [mm/h] | 46,4 (24,8) | 45,9 (25,1) | 46,5 (24,7) |
| Oszacowana roczna progresja w skali Sharpa zmodyfikowanej przez Genanta^^ | 3,1 | 3,1 | 3,2 |
| Liczba uprzednio stosowanych leków DMARDS / anty-TNF, średnia (SD)^^^ | 1,6 (1,4) | 1,7 (1,4) | 1,6 (1,5) |
| Chorzy uprzednio stosujący DMARDS, n (%)^^^ | 300 (75,4) | 313 (78,4) | 280 (71,2) |
| Chorzy uprzednio stosujący leki anty-TNF, n (%) | 43 (10,8) | 49 (12,3) | 45 (11,5) |
| Chorzy przyjmujący równocześnie steroidy, n (%) | 247 (62,1) | 275 (68,9) | 275 (70,0) |
| INTERWENCJA | | | |
| <p>Interwencja badana: tocilizumab 8 mg/kg lub 4 mg/kg podawany co cztery tygodnie w postaci infuzji i.v.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane co cztery tygodnie w postaci infuzji i.v.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy stosowali metotreksat w stałej dawce 10-25 mg/tydzień. Średnia (SD) dawka metotreksatu wynosiła 15,0 (4,3) mg/tydzień w grupie TOC 4 mg/kg+MTX, 15,4 (10,6) mg/tydzień w grupie TOC 8 mg/kg+MTX oraz 15,0 (4,2) mg/tydzień w grupie PLC+MTX.</p> <p>Dozwolone było stosowanie doustnych GKS (dawka równoważna prednizonu ≤10 mg/dobę) oraz NLPZ, jeśli dawki były stałe przez co najmniej 6 tygodni przed włączeniem do badania.</p> <p>Wszyscy chorzy w okresie trwania badania przyjmowali stałe dawki kwasu foliowego (≥5 mg/tydzień).</p> <p>U chorych, u których odnotowano wzrost aktywności AIAT lub AspAT ≥3-krotność GGN przerywano podawanie badanego leku i wznawiano je, gdy aktywność AIAT lub AspAT spadała poniżej 3-krotnej wartości GGN. Terapię zakańczano, jeśli po wznowieniu leczenia ponownie wystąpił wzrost aktywności AIAT lub AspAT, jeśli chory pominął dwie kolejne dawki TOC z powodu podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych lub u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT ≥5-krotność GGN, stężeniem bilirubiny >2-krotność GGN lub >2,5mg/dl oraz u chorych z całkowitą liczbą neutrofilii <0,5x10⁹/l.</p> <p>Nie przerywano, ani nie modyfikowano terapii u chorych, u których odnotowano aktywność AIAT lub AspAT <3-krotność GGN, bez względu na to, czy podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych było nawracające.</p> <p>Do badacza należała decyzja dotycząca przerwania leczenia TOC i redukcji tygodniowej dawki MTX (≥2,5 mg/tydzień) w ciągu 2 tygodni od wystąpienia podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych.</p> <p>Terapia ratunkowa: oferowano ją chorym, u których w 16. tygodniu nie odnotowano co najmniej 20%-owej poprawy w SJC i TJC. Terapia ratunkowa, w zależności od pierwotnie przypisanego leczenia obejmowała TOC w dawce 4 mg/kg dla chorych z grupy kontrolnej oraz TOC w dawce 8 mg/kg dla chorych z obu grup badanych, a także steroidy, jeśli występowała taka konieczność. Jeśli poprawa w SJC i TJC w stosunku do wartości początkowej utrzymywała się poniżej 20% po podaniu 3 dawek zaślepionej terapii ratunkowej przy pierwszym</p> | | | |

Badanie LITHE (publikacja Kremer 2011, Fleischmann 2013, Kremer 2016) [41, 47, 48]

podaniu leków, chorzy w drugiej kolejności przyjmowali TOC 8 mg/kg aż do 52 tygodnia. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na 3 dawki terapii ratunkowej stosowanej w drugiej kolejności przerywali leczenie.

Łącznie, terapię ratunkową zastosowano:

- ⊗ w grupie TOC 8 mg/kg+MTX u 60 (15,1%) chorych;
- ⊗ w grupie TOC 4 mg/kg+MTX u 96 (24,1%) chorych;
- ⊗ w grupie PLC+MTX u 197 (50,1%) chorych.

Chorzy, u których do początku 2. roku badania uzyskano co najmniej 70%-ową poprawę w liczbie obrzękniętych i bolesnych stawów w ciągu dwóch kolejnych wizyt oceniających mogli kontynuować pierwotnie przypisaną zaślepioną terapię w 2. części badania. Decyzja o kontynuowaniu terapii należała do badacza lub chorego. Pozostali chorzy w 52. tygodniu zmienili terapię na TOC 8 mg/kg+MTX podawany w sposób otwarty. Chorzy, którzy postanowili kontynuować pierwotną terapię mogli zmienić leczenie na TOC 8 mg/kg+MTX w dowolnym momencie.

Chorzy, którzy w 52. tygodniu zmienili terapię na TOC 8 mg/kg+MTX podawany w sposób otwarty:

- ⊗ z grupy TOC 8 mg/kg+MTX 247 (61,9%) chorych;
- ⊗ z grupy TOC 4 mg/kg+MTX 251 (62,9%) chorych;
- ⊗ z grupy PLC+MTX 267 (68,1%) chorych.

Drugi etap badania (104 tygodnie) zakończyło 22 (5,6%), 38 (9,5%) i 49 (12,3%) chorych odpowiednio z pierwotnie przypisanych grup PLC+MTX, TOC 4 mg/kg+MTX i TOC 8 mg/kg+MTX. Większość chorych otrzymywała TOC w dawce 8 mg/kg w formie niez zaślepionej – odpowiednio 248 (63,3%), 269 (67,4%) i 260 (65,2%) chorych.

Publikacja Kremer 2016:

Wszyscy chorzy włączeni do 3-letniego przedłużenia badania otrzymywali terapię TOC 8 mg/kg+MTX podawaną w sposób otwarty co 4 tygodnie.

W populacji TOC 387 (33,7%) chorych otrzymywało TOC przez ≥5 lat (264 tygodnie), a 445 (38,7%) wycofało zgodę na udział w badaniu po otrzymaniu ≥1 dawki TOC. Średni czas trwania ekspozycji na TOC wyniósł 3,81 roku, przy czym połowa chorych otrzymywała TOC przez co najmniej 4,69 roku.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12, 16, 24 i 52 tyg.;
- ⊗ wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika względem wartości początkowych, niska aktywność choroby, kliniczna remisja choroby) w czasie 52 tyg.;
- ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie 52 tyg.;
- ⊗ długookresowa ocena bezpieczeństwa TOC (publikacja Fleischmann 2013 oraz Kremer 2016).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe przedstawione na wykresach dla innych okresów obserwacji niż 52 tygodnie (ocena skuteczności);
- ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia analizy (inne punkty końcowe oceniane w ramach skuteczności leczenia niż odpowiedź ACR oraz wskaźnik DAS28);
- ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności terapii analizowane dla okresów obserwacji dłuższych niż 52 tygodnie (u większości chorych zmieniono przypisaną terapię);
- ⊗ punkt końcowe oceniane w grupie TOC 4 mg + MTX.

#uznano, że ze względu na specyfikę badania oraz zmiany w liczebności poszczególnych grup w badaniu, dane bezpieczeństwa z publikacji Fleischmann 2013 oraz Kremer 2016 przedstawione zostaną wyłącznie dla grupy chorych przyjmujących TOC. Za niewłaściwe uznano przedstawienie wyników skuteczności dla okresów powyżej 52 tygodni przedstawionych w Fleischmann 2013 i Kremer 2016, z powodu zmian interwencji pomiędzy grupami oraz zaburzenia randomizacji, niepozwalającego na wiarygodne porównanie TOC z komparatorem.

*wg informacji przedstawionych w publikacji Fleischmann 2013 w trakcie 1. roku badania utracono 184 chorych, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji nie przedstawiono powodów wykluczenia z badania dla wszystkich 167 chorych (Kremer 2011)

***w publikacji nie przedstawiono powodów wykluczenia z badania dla wszystkich 239 chorych (Kremer 2016)

[^]występowanie erozji nie było ograniczone do stawów ocenianych w skali Sharpa zmodyfikowanej przez Genanta, u niektórych chorych początkowy wskaźnik erozji wynosił więc 0, pomimo występowania erozji w co najmniej jednym stawie

^{^^}obliczona jako początkowy całkowity wynik w skali Sharpa zmodyfikowanej przez Genanta podzielony przez średni czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia badania

^{^^^}bez uwzględnienia leczenia MTX, w przypadku którego chorzy doświadczyli niepowodzenia terapii w momencie badania przesiewowego

7.4.1.5. Badanie MEASURE

| Badanie MEASURE (publikacja McInnes 2015) [50] |
|--|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, III fazy, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Badanie składało się z dwóch etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap: RCT, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo; ⊗ II etap: otwarty, jednoramienny TOC (w publikacji nie przedstawiono wyników przedłużenia badania); <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja została przeprowadzona z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej ze stratyfikacją względem wieku (<52 vs ≥52 lata), średniej wartości ciśnienia tętniczego (<93,3 vs ≥93,3 mmHg) i stężenia CRP (<1,66 vs ≥1,66 mg/dl). Chorych przydzielono do grup TOC+MTX i PLC+MTX w stosunku 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, zaślepieni byli chorzy oraz personel badania, PLC podawano zgodnie ze schematem podawania TOC;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: do badania zrandomizowano 132 chorych, 70 włączono do grupy TOC+MTX i 62 do grupy PLC+MTX (populacja do analizy bezpieczeństwa):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z grupy TOC+MTX w trakcie trwania pierwszego etapu badania łącznie utracono 5 (7,1%) z 70 chorych, 1 (1,4%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (4,3%) chorych z powodu odmowy kontynuacji leczenia i 1 (1,4%) z powodu naruszenia protokołu badania. Ponadto 12 (17,1%) chorych zmieniło terapię na ratunkową; ⊗ z grupy PLC+MTX w trakcie trwania pierwszego etapu badania łącznie utracono 3 (4,8%) z 62 chorych, 1 (1,6%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,6%) chorego z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, 1 (1,6%) chory został utracony po zmianie terapii na ratunkową (w publikacji nie podano przyczyny utraty chorego). Ponadto 27 (43,5%) chorych zmieniło terapię na ratunkową. <p>Ze 124 chorych, którzy ukończyli zaślepienie etap badania 117 rozpoczęło leczenie w etapie otwartym. 92 chorych ukończyło 96 tygodni badania;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak,</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT tj. wszystkich zrandomizowanych chorych (TOC+MTX: N=69*; PLC+MTX: N=63)**; ⊗ analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji ITT tj. wszystkich chorych, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku badanego (TOC+MTX: N=70; PLC+MTX: N=62); <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd.;</p> <p>Liczba ośrodków: 34 (USA, Kanada, Wielka Brytania);</p> <p>Okres obserwacji: 104 tygodnie łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 24 tygodnie – etap kontrolowany placebo, podwójnie zaślepienie; ⊗ 80 tygodni – etap otwarty; <p>Analiza statystyczna: w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego oceniano wpływ 12 tygodni terapii TOC na PWV (ang. <i>pulse wave velocity</i> – prędkość fali tętna) oraz liczbę małych cząsteczek LDL ocenianą za pomocą NMR (ang. <i>nuclear magnetic resonance</i> – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego) w porównaniu z PLC. Zaplanowana wielkość próby 120 chorych miała zapewnić moc wystarczającą do wykrycia różnicy w PWV (-1,14 m/s) oraz liczbie małych cząsteczek LDL (-5,51 mg/dl) (30%-owa redukcja) pomiędzy grupą badaną i kontrolną w 12. tygodniu;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> |
| POPULACJA |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.; ⊗ RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR; |

| Badanie MEASURE (publikacja <i>McInnes 2015</i>) [50] | | |
|---|------------------------|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ⊕ czas trwania choroby ≥6 miesięcy; ⊕ niepowodzenie terapii stałą dawką MTX (co najmniej 6 obrzękniętych stawów, co najmniej 6 bolesnych stawów, stężenie CRP >1 mg/l lub poziom OB >28 mm/h; ⊕ zachowanie stałej dawki GKS (≤10 mg) przez okres badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niewystarczająca odpowiedź na terapię lekiem z grupy anti-TNF w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub niewystarczająca odpowiedź na więcej niż dwa leki z grupy anti-TNF; ⊕ rozpoczęcie terapii lekami obniżającymi poziom lipidów, doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi lub lekami na nadciśnienie lub zmiana przyjmowanej dawki w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badania. | | |
| Dane demograficzne | | |
| Parametr | Grupa badana (TOC+MTX) | Grupa kontrolna (PLC+MTX) |
| Liczba chorych | 69 | 63** |
| Wiek, mediana (IQR) [lata] | 57,0 (49,0; 62,0) | 57,0 (50,0; 64,0) |
| Masa ciała, mediana (IQR) [kg] | 77,4 (67,0; 86,5) | 82,0 (65,0; 92,1) |
| Mężczyźni, n (%) | 12 (17,4) | 16 (25,4) |
| Wskaźnik BMI, mediana (zakres) [kg/m ²] | 29,2 (19,4; 57,3) | 29,2 (18,5; 49,6) |
| Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata] | 7,0 (2,0; 16,2) | 6,8 (2,4; 9,9) |
| Cukrzyca w wywiadzie, n (%) | 6 (8,7) | 4 (6,3) |
| Palenie tytoniu, n (%) | 19 (27,5) | 14 (22,2) |
| Wskaźnik DAS28, mediana (IQR) | 6,8 (5,9; 7,4) | 6,6 (5,8; 7,3) |
| Stężenie CRP, mediana (IQR) [mg/dl] | 0,94 (0,52; 2,65) | 0,88 (0,39; 1,86) |
| Wcześniejsze stosowanie anti-TNF, n (%) | 27 (39,1) | 19 (30,2) |
| Wcześniejsze stosowanie doustnych steroidów, n (%) | 20 (29,0) | 17 (27,0) |
| Wcześniejsze stosowanie statyn, n (%) | 10 (14,5) | 10 (15,9) |
| Dawka metotreksatu w momencie rozpoczęcia badania, mediana (IQR) [mg/tydzień] | 15,0 (15,0; 20,0) | 15,0 (15,0; 20,0) |
| INTERWENCJA | | |
| <p>Interwencja badana: tocilizumab 8 mg/kg podawany co cztery tygodnie w formie infuzji i.v.;</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane co cztery tygodnie w formie infuzji i.v.;</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy stosowali TOC i PLC w skojarzeniu z doustnym MTX;</p> <p>Dozwolone było stosowanie leków obniżających poziom lipidów, doustnych leków przeciw cukrzycowych i leków na nadciśnienie, o ile leczenie rozpoczęło co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania i dawka pozostawała stała przez 12 tygodni przed rozpoczęciem badania oraz GKS w stałej dawce (≤10 mg).</p> <p>Chorzy, u których w 16. tygodniu (pomimo infuzji badanego leku w 8. i 12. tygodniu) nie odnotowano co najmniej 20%-owej poprawy w liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów mogli zmienić terapię na ratunkową (TOC 8 mg/kg co 4 tygodnie podawany w sposób otwarty).</p> <p>Po zakończeniu randomizowanego, podwójnie zaślepionego etapu (24 tygodnie), wszyscy chorzy mogli rozpocząć terapię TOC 8mg/kg w skojarzeniu z MTX w ramach etapu otwartego.</p> | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12 i 24 tyg.; | | |

Badanie MEASURE (publikacja McInnes 2015) [50]

- ⊗ wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika względem wartości początkowych) w czasie 12 i 24 tyg.;
- ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności niespełniające kryteriów włączenia analizy (inne punkty końcowe oceniane w ramach skuteczności leczenia niż odpowiedź ACR oraz wskaźnik DAS28).

*u dwóch chorych w grupie TOC+MTX nastąpiła zmiana leków obniżających poziom lipidów, zostali oni włączeni do populacji ITT, ale wyłączeni z analizy *per-protocol*

**jeden chory losowo przypisany do grupy PLC+MTX otrzymał jedną dawkę TOC i został włączony do grupy TOC+MTX na potrzeby analizy bezpieczeństwa

7.4.1.6. Badanie *OPTION*

Badanie *OPTION* (publikacja Smolen 2008) [54]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, trójramienne, III fazy, międzynarodowe, wieloośrodkowe;

(z uwagi na kryterium interwencji w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie grupy chorych TOC 8mg/kg +MTX oraz PLC+MTX)

Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem ośrodka. Lista randomizacyjna została dostarczona przez sponsora badania. Chorych włączano do badania i leczono w okresie od 16 lutego 2005 roku do 13 listopada 2006 roku;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, ocena skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona z wykorzystaniem dwóch oceniających osób, tak aby nie wystąpiło zagrożenia utraty zaślepienia. Liczba bolesnych oraz obrzękniętych stawów oceniana była przez wyszkolonego badacza, który nie miał dostępu do innych danych chorych. Lekarz zaślepiony na leczenie chorego podejmował wszystkie decyzje dotyczące jego terapii na podstawie odpowiedzi klinicznej i danych bezpieczeństwa. Aby utrzymać status podwójnie ślepej próby personel ośrodka oraz personel sponsora zaślepiono po rozpoczęciu badania względem danych dotyczących fazy ostrej z centralnego laboratorium;

Opis utraty chorych z badania: tak, z badania utracono łącznie 57 (9,1%) z 623 pierwotnie zrandomizowanych chorych, w tym:

- ⊗ w grupie TOC 4 mg/kg+MTX 28 (13,1%) z 214 chorych, 16 (7,5%) chorych z powodów związanych z bezpieczeństwem (w tym 2 (0,9%) chorych, którzy zmienili terapię na ratunkową) i 12 (5,6%) chorych z powodów niezwiązanych z bezpieczeństwem (w tym 1 (0,5%) chory, którzy zmienili terapię na ratunkową). Najczęściej występujące powody utraty chorych: zdarzenia niepożądane (14 (6,5%) chorych), niewystarczająca odpowiedź na leczenie (2 (0,9%) chorych), wycofanie zgody na leczenie (6 (2,8%) chorych);
- ⊗ w grupie TOC 8 mg/kg+MTX 14 (6,8%) z 205 chorych, 12 (5,8%) chorych z powodów związanych z bezpieczeństwem i 2 (1,0%) chorych z powodów niezwiązanych z bezpieczeństwem (w tym 1 (0,5%) chory, którzy zmienili terapię na ratunkową). Najczęściej występujące powody utraty chorych: zdarzenia niepożądane (12 (5,8%) chorych), wycofanie zgody na leczenie (1 (0,5%) chory);
- ⊗ w grupie PLC+MTX 15 (7,4%) z 204 chorych, 8 (3,9%) chorych z powodów związanych z bezpieczeństwem (w tym 2 (1,0%) chorych, którzy zmienili terapię na ratunkową) i 7 (3,4%) chorych z powodów niezwiązanych z bezpieczeństwem (w tym 1 (0,5%) chory, którzy zmienili terapię na ratunkową). Najczęściej występujące powody utraty chorych: zdarzenia niepożądane (6 (2,9%) chorych), niewystarczająca odpowiedź na leczenie (3 (1,5%) chorych), wycofanie zgody na leczenie (2 (1,0%) chorych);

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak,

- ⊗ pierwotna analiza skuteczności przeprowadzona została dla populacji ITT, tj. wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę badanego leku (N=622*, TOC 8 mg/kg+MTX: N=205; TOC 4 mg/kg+MTX: N=213; PLC+MTX: N=204);
- ⊗ analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku badanego i u których wykonano co najmniej jedną porandomizacyjną ocenę bezpieczeństwa (N=622*, TOC 8 mg/kg+MTX: N=206; TOC 4 mg/kg+MTX: N=212; PLC+MTX: N=204);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: F Hoff mann-La Roche, Chugai Pharmaceutical;

Liczba ośrodków: 73 (17 krajów);

Okres obserwacji: 24 tygodni;

Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła proporcja chorych, którzy po 24 tygodniach terapii uzyskali odpowiedź ACR20. Aby kontrolować fałszywie dodatnie wnioski dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego, terapię TOC 8 mg/kg+MTX jako pierwszą porównywano z PLC+MTX i tym sposobem uzyskano wartość p. Tylko wtedy, gdy to porównanie dało wartość p<0,05 dokonywano dalszego porównania

Badanie *OPTION* (publikacja *Smolen 2008*) [54]

TOC 4 mg/kg+MTX vs PLC+MTX. W przypadku drugorzędnych punktów końcowych, zastosowano podejście oparte na ustalonej sekwencji, co pozwoliło na przetestowanie każdej z hipotez zerowych na tym samym poziomie istotności α bez żadnej korekty;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.;
- ⊗ RZS zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r., z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby;
- ⊗ czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy;
- ⊗ choroba aktywna (≥ 6 obrzękniętych stawów, ≥ 8 bolesnych stawów, stężenie CRP >10 mg/l lub ESR >28 mm/h);
- ⊗ niewystarczająca odpowiedź na MTX;
- ⊗ stosowanie MTX przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania (stała dawka 10-25 mg/tydzień przez ≥ 8 tyg.);
- ⊗ zakończenie terapii DMARD (za wyjątkiem MTX) i lekami biologicznymi przed rozpoczęciem badania: leflunomid co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania (lub ≥ 4 tygodnie po 11 dniach standardowego wymywania cholestyraminą), anakinra co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem badania, etanercept co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, infliksymab (INF) lub adalimumab co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ doustne GKS (dawka równoważna prednizonu ≤ 10 mg/dobę) i NLPZ były dozwolone, jeśli dawki były stałe przez co najmniej 6 tygodni przed włączeniem chorego do badania.

Kryteria wyłączenia:

- ⊗ inne choroby autoimmunologiczne lub stany chorobowe układowe wtórnie związane z RZS (np. zapalenie naczyń, włóknienie płucne lub zespół Felty'ego);
- ⊗ klasa IV wg klasyfikacji stopnia sprawności fizycznej w RZS;
- ⊗ występująca w historii chorego lub obecnie choroba zapalna stawów inna niż RZS;
- ⊗ obecnie czynne lub wcześniejsze nawracające zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub inne, w tym, ale nie wyłącznie, gruźlica i atypowe choroby wywołane prątkami niegruźliczymi;
- ⊗ klinicznie znaczące nieprawidłowości w obrazie radiograficznym klatki piersiowej;
- ⊗ zapalenie wątroby typu B i C;
- ⊗ nawracający półpasiec;
- ⊗ niedopuszczalnie częste nawracające zakażenia w opinii badacza;
- ⊗ czynna choroba wątroby, wykazana przez badanie przesiewowe i aktywność AIAT lub AspAT w momencie rozpoczęcia badania $\geq 1,5$ -krotności GGN;
- ⊗ wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekiem z grupy anty-TNF (tj. brak skuteczności lub znaczące problemy z bezpieczeństwem; chorzy, u których przerwanie leczenia nastąpiło z powodu kosztów terapii lub dyskomfortu związanego z infuzją nie byli wykluczani).

Dane demograficzne

| Parametr | Grupa badana (TOC 4mg/kg +MTX) | Grupa badana (TOC 8mg/kg +MTX) | Grupa kontrolna (PLC+MTX) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Liczba chorych | 213 | 205 | 204 |
| Mężczyźni, n (%) | 38 (17,8) | 30 (14,6) | 45 (22,1) |
| Wiek średnia (SD) [lata] | 51,4 (12,8) | 50,8 (11,8) | 50,6 (12,1) |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg] | 69,9 (17,5) | 68,0 (15,6) | 71,6 (17,0) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 7,4 (7,4) | 7,5 (7,3) | 7,8 (7,2) |
| Dawka MTX, średnia (SD) [mg/tydzień] | 14,7 (4,3) | 14,5 (4,4) | 14,8 (4,2) |

| Badanie <i>OPTION</i> (publikacja <i>Smolen 2008</i>) [54] | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Wcześniejsze stosowanie DMARDs, średnia (SD)* | 1,5 (1,4) | 1,5 (1,4) | 1,7 (1,5) |
| Równoczesne stosowanie steroidów, n (%) | 117 (54,9) | 112 (54,6) | 111 (54,4) |
| Wcześniejsze stosowanie anty-TNF, n (%) | 21 (9,9) | 11 (5,4) | 19 (9,3) |
| Równoczesne stosowanie NLPZ, n (%) | 145 (68,1) | 135 (65,9) | 139 (68,1) |
| Dodatni wynik RF (≥ 15 j./ml), n (%) | 167 (78,4) | 171 (83,4) | 144 (70,6) |
| Badania laboratoryjne | | | |
| Stężenie RF, średnia (SD) [j./ml] | 227 (370) | 245 (938) | 210 (328) |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l] | 28 (34) | 26 (26) | 24 (28) |
| Poziom OB, średnia (SD), [mm/h] | 49,2 (26,8) | 51,2 (26,6) | 49,7 (26,3) |
| Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l] | 136 (17) | 136 (16) | 136 (16) |
| Stężenie amyloidu A w surowicy krwi, średnia (SD) [μ g/ml] | 69,2 (90,7) | 70,4 (89,1) | 64,4 (85,2) |
| Cholesterol całkowity, średnia (SD) [mmol/l] | 5,08 (0,97) | 5,11 (1,19) | 4,98 (0,95) |
| Cholesterol frakcji HDL, średnia (SD) [mmol/l] | 1,49 (0,42) | 1,47 (0,41) | 1,44 (0,40) |
| Cholesterol frakcji LDL, średnia (SD) [mmol/l] | 3,02 (0,81) | 2,93 (0,99) | 2,86 (0,78) |
| Aktywność choroby i jakość życia | | | |
| Wskaźnik DAS28, średnia (SD) | 6,8 (0,9) | 6,8 (0,9) | 6,8 (0,9) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) | 20,0 (10,9) | 19,5 (11,3) | 20,7 (11,7) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) | 33,2 (15,6) | 31,9 (15,5) | 32,8 (16,1) |
| Ocena bólu według chorego, średnia (SD) [mm VAS**] | 60,7 (21,0) | 59,9 (22,4) | 57,3 (22,2) |
| Ogólna ocena aktywności choroby według chorego, średnia (SD) [mm VAS] | 65,6 (20,8) | 64,8 (22,1) | 63,6 (21,8) |
| Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza, średnia (SD) [mm VAS] | 63,6 (15,8) | 64,0 (15,3) | 63,7 (14,8) |
| Wskaźnik HAQ-DI, średnia (SD) [0-3] | 1,6 (0,6) | 1,6 (0,6) | 1,5 (0,6) |
| Wskaźnik FACIT-F ³⁷ , średnia (SD) [0-52] | 27,0 (11,5) | 27,7 (10,6) | 26,7 (11,1) |
| Wynik kwestionariusza SF-36 ³⁸ w zakresie funkcjonowania fizycznego, średnia (SD) [0-100]^ | 31,5 (7,5) | 32,1 (7,0) | 32,3 (7,0) |
| Wynik kwestionariusza SF-36 w zakresie zdrowia psychicznego, średnia (SD) [0-100]^ | 40,1 (11,8) | 40,9 (10,6) | 39,1 (11,0) |

³⁷ ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych

³⁸ ang. *6-Item Short Form Health Survey* – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

Badanie *OPTION* (publikacja *Smolen 2008*) [54]

INTERWENCJA

Interwencja badana: tocilizumab 8 mg/kg lub 4 mg/kg podawany co 4 tygodnie w postaci infuzji i.v. + metotreksat.

Interwencja kontrolna: placebo podawane co 4 tygodnie w postaci infuzji i.v. + metotreksat.

Doboru grup badanych i kontrolnej dokonano na podstawie badania *CHARISMA*.

Leczenie wspomagające: chorzy stosowali metotreksat w stałej dawce 10-25 mg/tydzień.

Dozwolone było stosowanie doustnych GKS (dawka równoważna prednizonu ≤ 10 mg/dobę) oraz NLPZ, jeśli dawki były stałe przez co najmniej 6 tygodni przed włączeniem do badania. Aby zminimalizować toksyczność związaną ze stosowaniem MTX, wszyscy chorzy otrzymywali kwas foliowy w stałej dawce ≥ 5 mg/tydzień.

U chorych, u których odnotowano wzrost aktywności AIAT lub AspAT ≥ 3 -krotność GGN przerywano podawanie badanego leku. Terapię zakańczano ostatecznie, jeśli taką aktywność AIAT lub AspAT wykazano na dwóch kolejnych wizytach oceniających, a także u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT ≥ 5 -krotność GGN oraz u chorych z całkowitą liczbą neutrofilii $< 0,5 \times 10^9/l$.

Chorzy z zakażeniami mogli czasowo przerwać terapię (pominięcie maksymalnie 2 kolejnych dawek leku), jeśli badacz uznał to za konieczne.

W czasie trwania badania 7 (1,1%) chorych rozpoczęło terapię hipolipemizującą zgodnie z zapisami w protokole (1 chorych w grupie PLC oraz po 3 chorych w grupach TOC). Leczenie doprowadziło do obniżenia poziomu lipidów w surowicy bez zwiększenia poziomu aminotransferaz.

Terapia ratunkowa: oferowano ją chorym, którzy w 16. tygodniu nie osiągnęli co najmniej 20%-owej poprawy w liczbie opuchniętych i bolesnych stawów. Terapia ratunkowa obejmowała zastosowanie TOC 8 mg/kg, a w razie konieczności także dostawowe podanie steroidów lub zwiększenie dawki doustnych GKS (maksymalna dawka 10 mg/dzień).

Terapię ratunkową zastosowano:

- ⊗ w grupie TOC 8 mg/kg+MTX u 19 (9,3%) chorych;
- ⊗ w grupie TOC 4 mg/kg+MTX u 31 (14,5%) chorych;
- ⊗ w grupie PLC+MTX u 68 (33,3%) chorych.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12, 16 i 24 tyg.;
- ⊗ wskaźnik DAS28 (kliniczna remisja choroby) w czasie 24 tyg.;
- ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia analizy (inne punkty końcowe oceniane w ramach skuteczności leczenia niż odpowiedź ACR oraz wskaźnik DAS28);
- ⊗ punkt końcowe oceniane w grupie TOC 4 mg + MTX.

*1 chory zrandomizowany do grupy TOC 4 mg/kg+MTX nie otrzymał żadnej dawki leku przed wycofaniem się z badania i tym samym został wyłączony z populacji ITT i z populacji bezpieczeństwa. 1 chory zrandomizowany do grupy TOC 4mg/kg+MTX otrzymywał w rzeczywistości TOC 8 mg/kg, na potrzeby analizy skuteczności tego chorego uwzględniono w grupie TOC 4 mg/kg+MTX, a na potrzeby analizy bezpieczeństwa w grupie TOC 8 mg/kg+MTX

**bez uwzględnienia leczenia MTX

^wyższy wynik definiuje lepszy stan zdrowia

7.4.1.7. Badanie ROSE

| Badanie ROSE (publikacja Yazici 2012) [56] |
|--|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: chorzy byli losowo przydzielani do grupy badanej i kontrolnej w stosunku 2:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: w badaniu podano jedynie informację, że zaślepiony pod kątem stosowanego leczenia był zespół badawczy i monitorzy badania klinicznego;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: do badania randomizowano łącznie 619 chorych: 412 włączono do grupy TOC+csDMARD i 207 do grupy PLC+csDMARD:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z grupy TOC+csDMARD łącznie utracono 59 (14,3%) z 412 chorych: 3 (0,7%) chorych nie otrzymało leku badanego, 51 (12,4%) chorych utracono z grupy chorych, u których nie podano terapii ratunkowej (w tym 19 (4,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (2,2%) z powodu odmówienia leczenia, 6 (1,5%) z powodu niepowodzenia powrotu do terapii, 6 (1,5%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, 4 (1,0%) z powodu naruszenia protokołu badania, 3 (0,7%) z powodu zgonu i po 2 (0,5%) chorych z powodu naruszenia kryteriów włączenia oraz innych powodów) oraz 5 (1,2%) chorych utracono z grupy osób u których podano terapię ratunkową (w tym 2 (0,5%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie i po 1 (0,2%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, odmowy leczenia i innych przyczyn); ⊗ z grupy PLC+csDMARD łącznie utracono 34 (16,4%) z 207 chorych: 2 (1,0%) chorych nie otrzymało leku badanego, 30 (14,5%) chorych utracono z grupy chorych u których nie podano terapii ratunkowej (w tym 12 (5,8%) z z powodu odmówienia leczenia, 8 (3,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (1,9%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie i po 2 (1,0%) chorych z powodu niepowodzenia powrotu do terapii, naruszenia protokołu i naruszenia kryteriów włączenia do badania) oraz 2 (1,0%) chorych utracono z grupy osób u których podano terapię ratunkową (w tym po 1 (0,5%) chorym z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie i odmowy leczenia); <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT tj. wszystkich chorych, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku badanego (TOC+csDMARD: N=409; PLC+csDMARD: N=205); analizę bezpieczeństwa wykonano dla wszystkich chorych, u których podano co najmniej 1 dawkę leku i u których wykonano co najmniej 1 ocenę bezpieczeństwa po otrzymaniu leczenia;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Roche;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: dla utraconych danych dotyczących liczby stawów zastosowano metodykę LOCF. Dwustronny test Fisher'a stosowano w celu określenia p- wartości dla różnic między grupami w zakresie odpowiedzi ACR czy remisji według skali DAS28. Test Cochrane–Mantel–Haenszel stosowano w celu określenia p-wartości dla różnic między grupami w odpowiedzi EULAR. Dla parametrów ciągłych np. DAS28,CRP i ESR, p-wartości wraz z przedziałem ufności dla różnic między grupami określono na podstawie analizy modelu kowariancji;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> |
| POPULACJA |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek \geq 18 r.ż.; ⊗ RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR zmienionymi w 1987 r.; ⊗ czas trwania choroby \geq 6 miesięcy; ⊗ niewystarczająca odpowiedź kliniczna na csDMARD w opinii badacza; ⊗ co najmniej 6 obrzękniętych stawów; ⊗ co najmniej 6 bolesnych stawów; |

| Badanie ROSE (publikacja Yazici 2012) [56] | | | |
|--|--|----------------------------|-------------------------------|
| ⊕ stężenie CRP $\geq 94,25$ nmol/l lub poziom OB ≥ 28 mm/h. Kryteria wykluczenia: ⊕ b/d. | | | |
| Dane demograficzne | | | |
| Parametr | | Grupa badana (TOC+csDMARD) | Grupa kontrolna (PLC+csDMARD) |
| Liczba chorych | | 409 | 205 |
| Mężczyźni, n (%) | | 84 (20,5) | 33 (16,1) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | | 55,2 (12,06) | 55,8 (12,42) |
| Rasa, n (%) | Biała | 328 (80,2) | 170 (82,9) |
| | Czarna | 53 (13,0) | 17 (8,3) |
| | Latynoska | 12 (2,9) | 9 (4,4) |
| | Azjatycka | 7 (1,7) | 4 (2,0) |
| | Rdzenni mieszkańcy Ameryki/ rdzenni mieszkańcy Alaski | 4 (1,0) | 3 (1,5) |
| | Inna | 5 (1,2) | 2 (1,0) |
| Grupa etniczna, n (%) | Latynosi | 69 (16,9) | 42 (20,5) |
| | Inna | 340 (83,1) | 163 (79,5) |
| Wybrane główne choroby współistniejące, n (%) | Nadciśnienie | 153 (37,4) | 84 (41,0) |
| | Choroba naczyń wieńcowych | 14 (3,4) | 10 (4,9) |
| | Przewlekła obturacyjna choroba płuc | 10 (2,4) | 11 (5,4) |
| | Cukrzyca | 50 (12,2) | 24 (11,7) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | | 8,62 (8,93) | 8,52 (9,05) |
| Wskaźnik DAS28, średnia (SD) | | 6,53 (1,03) | 6,55 (1,01) |
| Liczba uprzednio stosowanych leków csDMARD/ anty-TNF, średnia (SD) | | 1,35 (1,41) | 1,31 (1,23) |
| Uprzednie zastosowanie anty-TNF, n (%) | Ogółem | 155 (37,9) | 78 (38,0) |
| | 1 | 110 (26,9) | 55 (26,8) |
| | 2 | 35 (8,6) | 21 (10,2) |
| | 3 | 10 (2,4) | 2 (1,0) |
| | | | |
| Powód przerwania terapii anty-TNF, n (%) / N | Dyskomfort | 19 (12,3)/155 | 9 (11,5)/78 |
| | Brak skuteczności | 19 (12,3)/155 | 9 (11,5)/78 |
| | Bezpieczeństwo | 7 (4,5)/155 | 3 (3,8)/78 |
| | Inne | 127 (81,9)/155 | 65 (83,3)/78 |
| | Brak danych | 2 (1,3)/155 | 2 (2,6)/78 |
| Uprzednie zastosowanie csDMARD, n (%) | Ogółem | 278 (68,0) | 144 (70,2) |
| | 1 | 130 (31,8) | 69 (33,7) |
| | 2 | 75 (18,3) | 44 (21,5) |

| Badanie ROSE (publikacja Yazici 2012) [56] | | | |
|---|-------------------|------------------|------------------|
| | 3 | 42 (10,3) | 18 (8,8) |
| | 4 | 18 (4,4) | 8 (3,9) |
| | 5 | 7 (1,7) | 5 (2,4) |
| | >5 | 6 (1,5) | 0 (0,0) |
| Powód przerwania terapii csDMARD (antymetabolitów) ³⁹ , n (%)/N | Dyskomfort | 16 (11,9)/353 | 5 (8,1)/178 |
| | Brak skuteczności | 40 (29,9)/353 | 14 (22,6)/178 |
| | Bezpieczeństwo | 6 (4,5)/353 | 5 (8,1)/178 |
| | Inne | 38 (28,4)/353 | 11 (17,7)/178 |
| | Brak danych | 45 (33,6)/353 | 30 (48,4)/178 |
| Dodatkowo stosowany csDMARD, n (%) | 1 | 354 (86,6) | 175 (85,4) |
| | 2 | 48 (11,7) | 27 (13,2) |
| | ≥3 | 6 (1,5) | 2 (1,0) |
| | Brak | 1 (0,2) | 1 (0,5) |
| Dawka MTX, średnia (SD) [mg/tydz.]/N | | 17,0 (4,68)/353 | 17,2 (10,71)/178 |
| Doustne steroidy, n (%) | | 176 (43,0) | 80 (39,0) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) | | 19,7 (12,4) | 19,9 (12,1) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) | | 29,7 (16,5) | 30,4 (16,9) |
| Poziom OB, średnia (SD) [mm/h]/N | | 46,0 (23,64)/408 | 47,3 (22,42)/205 |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [nmol/l] | | 174,3 (218,4) | 171,4 (212,0) |
| Wynik kwestionariusza MDHAQ-PF ⁴⁰ , średnia (SD)/N | | 4,07 (1,73)/405 | 4,00 (2,09)/204 |
| Ogólna ocena bólu według chorego, średnia (SD) [VAS mm 0-100]/N | | 56,5 (22,6)/405 | 55,9 (22,8)/203 |
| Ogólna ocena aktywności choroby podana przez chorego, średnia (SD) [VAS 0-100 mm]/N | | 62,3 (22,5)/405 | 61,7 (21,9)/203 |
| Ogólna ocena aktywności choroby podana przez lekarza, średnia (SD) [VAS 0-100 mm]/N | | 62,2 (18,25)/408 | 62,8 (18,33)/204 |
| INTERWENCJA | | | |
| Interwencja badana: tocilizumab 8 mg/kg i.v. podawany co cztery tygodnie | | | |
| Interwencja kontrolna: placebo i.v. podawane co cztery tygodnie. | | | |
| Leczenie wspomagające: chorzy stosowali standardową terapię przeciwreumatyczną. Dozwolone było stosowanie stałych dawek (ustalonych ≥7 tygodni przed rozpoczęciem badania) następujących leków: MTX, chlorochina, hydroksychlorochina, preparaty złota podawane dojelitowo, sulfasalazyna, azatioprynę i leflunomid. Leki te (w skojarzeniu z GKS i NLPZ-ami) stosowano w stałych dawkach, przy czym dozwolone były redukcje dawki ze względu na klinicznie znaczące powody związane z bezpieczeństwem terapii. Chorzy przed | | | |

³⁹ Brak skuteczności był także najczęstszym powodem przerwania terapii leki p/malarycznymi i preparatami złota

⁴⁰ ang. *multidimensional health assessment questionnaire for physical function* – wielowymiarowy kwestionariusz oceny fizycznego stanu zdrowia

Badanie ROSE (publikacja Yazici 2012) [56]

rozpoczęciem badania musieli przerwać uprzednią terapię biologiczną (np. ADA, ETA, INF, RTX, anakinra) przed randomizacją.

W chwili rozpoczęcia badania MTX stosowało 353 (86,3%) chorych w grupie badanej i 178 (86,8%) chorych w grupie PLC.

Terapia ratunkowa: 2 x TOC 8 mg/kg i.v. podawany co cztery tygodnie zamiast przydzielonego leczenia była dozwolona od 16. tygodnia u chorych u których nie uzyskano poprawy o $\geq 20\%$ względem wartości początkowych w odniesieniu do liczby obrzękniętych i bolesnych stawów.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12, 16 i 24 tyg.;
- ⊗ wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych, niska aktywność choroby, kliniczna remisja choroby, istotna kliniczna zmiana wyniku DAS28) w czasie 12, 16 i 24 tyg.;
- ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia analizy (inne punkty końcowe oceniane w ramach skuteczności leczenia niż odpowiedź ACR oraz wskaźnik DAS28);
- ⊗ dane dotyczące dnia, w których wystąpiło u chorego zdarzenie niepożądane.

7.4.1.8. Badanie TOWARD

Badanie TOWARD (publikacja Genovese 2008, poster konferencyjny Nadzieja-Kozioł 2019 [43, 51, 52])

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, fazy III, wielośrodkowe, międzynarodowe

(analizę uzupełniono o poster konferencyjny Nadzieja-Kozioł 2019 dla grupy chorych na RZS o umiarkowanej aktywności, ściśle odpowiadające populacji docelowej: TOC+csDMARD N=84; grupa PLC+csDMARD N=58)

Opis metody randomizacji: chorzy byli losowo przydzielani do grupy badanej i kontrolnej w stosunku 2:1;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tocilizumab oraz placebo podawane były chorym w sposób zaślepiony, a ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona została z wykorzystaniem dwóch osób oceniających, tak aby nie wystąpiło zagrożenie utraty zaślepienia. Liczba bolesnych i obrzękniętych stawów (odpowiednio 66 i 68 ocenianych stawów) oceniana była przez wyszkolonego badacza, który nie miał dostępu do innych danych chorych;

Opis utraty chorych z badania: do badania zrandomizowano 1 220 chorych, 805 włączono do grupy TOC+csDMARD i 415 do grupy PLC+csDMARD:

- ⊕ z grupy TOC+csDMARD łącznie utracono 53 (6,6%) z 805 chorych, 32 (4,0%) chorych z powodów związanych z bezpieczeństwem i 21 (2,6%) z innych powodów. Ponadto 19 (2,4%) chorych zmieniło terapię na ratunkową;
- ⊕ z grupy PLC+csDMARD łącznie utracono 43 (10,4%) z 415 chorych, 8 (1,9%) chorych z powodów związanych z bezpieczeństwem i 35 (8,4%) z innych powodów. Ponadto 45 (10,8%) chorych zmieniło terapię na ratunkową;

Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody randomizacji);

Wyniki dla populacji ITT: tak,

- ⊕ analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT tj. wszystkich chorych, którzy otrzymali, co najmniej jedną infuzję leku badanego (TOC+csDMARD: N=803; PLC+csDMARD: N=413);
- ⊕ analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji ITT tj. wszystkich chorych, którzy otrzymali, co najmniej jedną infuzję leku badanego i przeszli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa (TOC+csDMARD: N=802; PLC+csDMARD: N=414);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd. (ponadto praca 3 badaczy (Genovese, Nasonov, da Silva) sponsorowana była przez Roche);

Liczba ośrodków: b/d (ośrodki w 18 krajach);

Okres obserwacji: 24 tygodnie;

Analiza statystyczna: zaplanowana wielkość próby 1200 chorych miała zapewnić wystarczającą liczbę chorych do oceny skuteczności TOC podawanego w skojarzeniu z csDMARD. Dobrana wielkość próby wraz z randomizacją w stosunku 2:1 zapewniała >90% mocy wykrycia różnicy skuteczności pomiędzy grupą badaną i kontrolną w 24. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym była proporcja chorych, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu. Pierwszorzędowy punkt końcowy, a także odpowiedź ACR50 i ACR70, remisję wg wskaźnika DAS28-ESR oraz odpowiedź EULAR analizowano z wykorzystaniem testu chi-kwadrat Cochran-Mantel-Haenszela z dopasowaniem względem ośrodka. Zmiany indywidualnych parametrów ACR, wskaźnik DAS28-ESR, stężenie hemoglobiny, wynik FACIT-F oraz SF-36 analizowano za pomocą statystyki opisowej. Różnicę pomiędzy grupami w 24. tygodniu porównywano wykorzystując analizę modelu wariancji z dopasowaniem względem ośrodka;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊕ wiek ≥ 18 r.ż.;
- ⊕ RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR zmienionymi w 1987 r.;

Badanie TOWARD (publikacja Genovese 2008, poster konferencyjny Nadzieja-Kozioł 2019 [43, 51, 52])

- ⊕ czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy;
- ⊕ co najmniej 6 obrzękniętych stawów;
- ⊕ co najmniej 8 bolesnych stawów;
- ⊕ CRP ≥ 1 mg/dl lub OB ≥ 28 mm/h.

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ wcześniejsze niepowodzenie terapii antagonistą TNF;
- ⊕ chorzy leczeni jakąkolwiek terapią zmniejszającą zapasy komórek odpornościowych (ang. *cell-depleting therapy*).

Dane demograficzne – chorzy ogółem

| Parametr | Grupa badana (TOC+csDMARD) | Grupa kontrolna (PLC+csDMARD) |
|---|--------------------------------------|-------------------------------|
| Liczba chorych | 803 | 413 |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 53,0 (13,0) | 54,0 (13,0) |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg] | 74,0 (18,0) | 73,0 (18,0) |
| Mężczyźni, n (%) | 153 (19,1) | 66 (16,0) |
| Rasa, n (%) | Biała | 578 (72,0) |
| | Azjatycka | 72 (9,0) |
| | Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski | 80 (10,0) |
| | Czarna | 32 (3,9) |
| | Inna | 24 (3,0) |
| Czas trwania choroby | Średnia (SD) [lata] | 9,8 (8,8) |
| | Mediana (zakres) [lata] | 7,0 (0,4; 46,1) |
| Czas trwania choroby <2 lata, n (%) | 153 (19,1) | 83 (20,1) |
| Wskaźnik DAS28, średnia (SD) | 6,7 (1,0) | 6,6 (1,0) |
| Liczba uprzednio stosowanych leków csDMARD / anty-TNF, średnia (SD) | 1,6 (1,6) | 1,6 (1,6) |
| Liczba uprzednio stosowanych csDMARD, n (%) | 0 | 8 (1,0) |
| | 1 | 618 (77,0) |
| | ≥ 2 | 177 (22,0) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) [0-66] | 30,1 (16,0) | 29,1 (14,8) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) [0-68] | 19,7 (11,6) | 18,7 (10,8) |
| Ogólna ocena bólu według chorego, średnia (SD) [VAS 0-100 mm] | 58,0 (23,0) | 59,0 (23,0) |
| Ogólna ocena aktywności choroby podana przez chorego, średnia (SD) [VAS 0-100 mm] | 66,0 (23,0) | 66,0 (24,0) |
| Ogólna ocena czynności choroby podana przez lekarza, średnia (SD) [VAS 0-100 mm] | 64,0 (16,0) | 63,0 (17,0) |
| Wskaźnik HAQ, średnia (SD) [0-3] | 1,5 (0,6) | 1,5 (0,6) |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl] | 2,6 (3,2) | 2,6 (4,7) |
| Poziom OB, średnia (SD) [mm/h] | 48,2 (27,5) | 49,2 (28,3) |

| Badanie TOWARD (publikacja Genovese 2008, poster konferencyjny Nadzieja-Kozioł 2019 [43, 51, 52]) | | | |
|--|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Leki przyjmowane w momencie rozpoczęcia badania [^] , n (%) | Metotreksat | 608 (75,8) | 306 (73,9) |
| | Chlorochina/ Hydroksychlorochina | 165 (20,6) | 82 (19,8) |
| | Sulfasalazyna | 105 (13,1) | 59 (14,3) |
| | Leflunomid | 97 (12,1) | 64 (15,5) |
| | Preparaty złota podawane pozajelitowo | 2 (0,2) | 3 (0,7) |
| | Azatiopryna | 18 (2,2) | 9 (2,2) |
| | Doustne GKS | 411 (51,2) | 226 (54,6) |
| | Kwas foliowy | 576 (71,8) | 290 (70,0) |
| | NLPZ | 573 (71,4) | 319 (77,1) |
| | Inne | 296 (36,9) | 143 (34,5) |
| Średnia dawka MTX w momencie rozpoczęcia badania (SD) [mg/tydzień] ^{^^} | | 14,7 | 15,0 |
| Choroby współwystępujące, n (%) | Nadciśnienie tętnicze | 249 (31,0) | 128 (31,0) |
| | Osteoporoza | 96 (12,0) | 50 (12,1) |
| | Depresja | 80 (10,0) | 33 (8,0) |
| | Refluks żołądkowo-przełykowy | 80 (10,0) | 33 (8,0) |
| | Cukrzyca | 72 (9,0) | 33 (8,0) |
| | Hiperlipidemia | 48 (6,0) | 29 (7,0) |
| | Hipercholesterolemia | 32 (4,0) | 25 (6,1) |
| | Dyslipidemia | ≤8 (<1%) | ≤4 (<1%) |
| [Redacted] | | | |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Badanie TOWARD (publikacja Genovese 2008, poster konferencyjny Nadzieja-Kozioł 2019 [43, 51, 52])

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

INTERWENCJA

Interwencja badana: tocilizumab 8 mg/kg i.v. podawany co cztery tygodnie w formie 60 minutowej infuzji. Dawka dobrana została na podstawie wyników badania II fazy CHARISMA.

Interwencja kontrolna: placebo i.v. podawane co cztery tygodnie w formie 60 minutowej infuzji.

Leczenie wspomagające: chorzy stosowali standardową terapię przeciwreumatyczną, która mogła zawierać csDMARD (chlorochina, hydroksychlorochina, leflunomid, MTX, preparaty złota podawane pozajelitowo, sulfasalazyna, azatiopryna), doustne GKS w niskiej dawce (dawka równoważna prednizonu ≤ 10 mg/dobę), NLPZ i/lub inhibitory cyklooksygenazy 2. Dawki tradycyjnych csDMARD musiały być stałe przez co najmniej 8 tygodni przed badaniem kwalifikującym, a dawki doustnych GKS oraz NLPZ i/lub inhibitorów cyklooksygenazy 2 musiały być stałe przez co najmniej 6 tygodni przed badaniem kwalifikującym.

Najczęściej stosowanym lekiem wspomagającym był MTX (średnia dawka około 15 mg/tydzień).

Wszyscy chorzy w okresie trwania badania przyjmowali stałe dawki kwasu foliowego (≥ 5 mg/tydzień).

U chorych, u których zaobserwowano wzrost stężenia AIAT lub AspAT ≥ 3 razy większy od górnej granicy normy (GGN) przerywano podawanie badanego leku. Jeśli po wznowieniu leczenia ponownie wystąpił wzrost stężenia AIAT lub AspAT ≥ 3 razy większy od GGN terapię przerywano definitywnie. Leczenie przerywano u chorych z >5 -krotnym zwiększeniem stężenia AIAT lub AspAT ponad GGN, stężeniem bilirubiny pośredniej >2 -krotnie większym niż GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $>2,5$ mg/dl oraz u chorych z stężeniem neutrofilii <500 komórek/mm³.

Chorzy, u których w 16. tygodniu nie odnotowano co najmniej 20%-owej poprawy w liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów mogli zmienić terapię na ratunkową (ang. *rescue therapy*), która obejmowała dopasowanie dawki otrzymywanego csDMARD i/lub leczenie innym csDMARD i/lub podawanie dożylnego lub doustnego GKS. Chorych, którzy przeszli na terapię ratunkową pozostawali w badaniu, lecz do celów analizy definiowano ich jako chorych bez odpowiedzi na leczenie.

Chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie oraz chorzy, którzy ukończyli badanie przyjmując pierwotnie przypisaną terapię mogli zostać włączeni do długoterminowego przedłużenia badania, w którym przyjmowali TOC w dawce 8 mg/kg co 4 tygodnie przez 5 lat.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12, 16 i 24 tyg. (chorzy ogółem oraz grupa chorych z umiarkowaną aktywnością choroby);
- ⊗ wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych, niska aktywność choroby, kliniczna remisja choroby) w czasie 24 tyg. (chorzy ogółem);
- ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg. (chorzy ogółem oraz grupa chorych z umiarkowaną aktywnością choroby).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia analizy (inne punkty końcowe oceniane w ramach skuteczności leczenia niż odpowiedź ACR oraz wskaźnik DAS28);
- ⊗ punkty końcowe analizowane w podziale na podgrupy chorych.

^grupa TOC+DMARD N=802, grupa PLC+DMARD N=414, chorzy mogli być zaliczeni do więcej niż jednej kategorii

^^grupa TOC+DMARD N=609, grupa PLC+DMARD N=304

7.4.2. Badania RCT dla TOC vs ADA

7.4.2.1. Badanie ADACTA

| Badanie ADACTA (publikacja Gabay 2013, NCT01119859*) [42] |
|---|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, IV fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Opis metody randomizacji: chorzy zrandomizowani w stosunku 1: 1 (w blokach po 4 chorych) za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej, ze stratyfikacją w zależności od regionu (Ameryka Północna vs inne regiony) i czasu trwania RZS (<2 lata vs ≥2 lata). Losowa sekwencja alokacji została wygenerowana przez sponsora badania, a personel sponsorujący przypisał chorych do właściwych grup;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie, w publikacji podano jedynie, że zaślepieni byli badacze, chorzy oraz personel sponsorujący;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: do badania zrandomizowano łącznie 326 chorych. Utracono z badania łącznie 54 (16,6%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie TOC 24 (14,7%) z 163 chorych, z czego: 9 (5,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (4,3%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, 3 (1,8%) chorych odmówiło leczenia, 3 (1,8%) chorych nie powróciło do terapii, a 2 (1,2%) chorych zmarło; ⊗ w grupie ADA 30 (18,4%) ze 163 chorych, z czego: 14 (8,6%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, 10 (6,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a 6 (3,7%) chorych z powodu odmowy dalszego leczenia; <p>Skala Jadad: 4/5 (brak szczegółowego opisu metody zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, populację ITT stanowili chorzy, którym podana przynajmniej jedną dawkę leku (TOC lub ADA) i u których przeprowadzono przynajmniej jednorazową ocenę skuteczności. Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji chorych, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku (TOC lub ADA) i u których przeprowadzono przynajmniej jedną ocenę bezpieczeństwa po podaniu leku. Populację PP obejmowała chorych z populacji ITT, u których nie stwierdzono żadnych poważnych naruszeń protokołu badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann - La Roche;</p> <p>Liczba ośrodków: 76 (15 krajów w: Ameryce Północnej, Południowej, Europie i Australazji);</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg. (+ 8 tyg. oceny bezpieczeństwa);</p> <p>Analiza statystyczna:</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy (zmiana wskaźnika DAS28 w 24. tyg.) oceniano za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) z dopasowaniem pod kątem stosowanego leczenia, czynników stratyfikacji i wartości początkowych. Dane dla chorych poddanych leczeniu ratującemu po 16. tygodniu były zachowane. Analizy populacji PP dokonano za pomocą techniki analizy wykorzystującej ostatni dostępny punkt danych dla kolejnych punktów czasowych. Dla populacji ITT analizy dokonano za pomocą modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów i obserwowanego zestawu danych bez użycia imputacji dla brakujących danych. Oszacowano, że aby potwierdzić z co najmniej 80% mocą hipotezę <i>superiority</i> dla TOC vs ADA o co najmniej 0,6 jednostki (zmiana istotna klinicznie) w skali DAS28 przy SD =1,7, potrzeba 150 chorych na każdą z badanych grup;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> |
| POPULACJA |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥18 r.ż.; ⊗ rozpoznanie RZS trwającego ≥6 mies.; ⊗ DAS28 >5,1; ⊗ obrzęknięte stawy ≥6; ⊗ bolesne stawy ≥8; ⊗ stężenie CRP ≥1 mg/dl lub poziom OB ≥28 mm/h; |

| Badanie ADACTA (publikacja Gabay 2013, NCT01119859*) [42] | | |
|---|-------------------------|----------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ⊕ stała dawka GKS (≤ 10 mg/dzień PRE lub równoważnika) i NLPZ na ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, jeśli były przyjmowane, na co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; ⊕ terapia MTX, trwająca lub zakończona wcześniej, nietolerancja MTX lub brak możliwości zdaniem badacza, kontynuowania terapii MTX. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ uprzednia terapia biologicznymi DMARDs; ⊕ terapia syntetycznymi DMARDs na < 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; ⊕ przyjmowanie LEF na < 12 tyg. przed rozpoczęciem badania lub bez standardowego okresu wymywania (ang. washout). | | |
| Dane demograficzne | | |
| Parametr | Grupa badana TOC+PLC | Grupa kontrolna ADA+PLC |
| Liczba chorych | 163 | 162 |
| Mężczyźni, n (%) | 34 (20,9) | 29 (17,9) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 54,4 (13,0) | 53,3 (12,4) |
| Rasa biała, n (%) | 145 (89,0) | 133 (82,1) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 7,3 (8,1) | 6,3 (6,9) |
| Wcześniejsza terapia DMARDs, średnia (SD) | 2,0 (1,2) | 2,0 (1,2) |
| Przerwanie leczenia MTX < 2 miesiące przed rozpoczęciem badania, n (%) | 99 (60,7) | 102 (63,0) |
| Wskaźnik DAS28, średnia (SD) | 6,7 (0,9) | 6,8 (0,9) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) | 11,3 (5,3) | 12,4 (5,4) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) | 15,9 (6,7) | 16,5 (7,0) |
| Wskaźnik CDAI, średnia (SD) | 40,8 (12,3) | 43,1 (12,6) |
| Wskaźnik SDAI, średnia (SD) | 43,4 (13,2) | 45,6 (13,9) |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [$\times 10^{-2}$ g/l] | 2,6 (3,1) | 2,5 (3,9) |
| Poziom OB, średnia (SD) [mm/h] | 50,5 (29,0) | 45,5 (25,4) |
| Wskaźnik VAS w ocenie pacjenta, średnia (SD) [mm] | 71,2 (20,8) | 73,4 (17,0) |
| Wskaźnik VAS w ocenie lekarza, średnia (SD) | 65,5 (16,4) | 67,7 (17,0) |
| Wskaźnik HAQ, średnia (SD) | 1,6 (0,6) | 1,7 (0,6) |
| Stosowanie doustnych GKS, n (%) | 89 (54,6) | 92 (56,8) |
| Dodatni wynik RF, n (%) | 122 (74,8) | 119 (73,5) |
| Dodatni wynik na przeciwciała anty-CCP, n (%) | 127 (77,9) | 117 (72,2) |
| INTERWENCJA | | |
| <p>Interwencja badana: tocilizumab i.v. w dawce 8 mg/kg co 4 tygodnie + placebo s.c. co 2 tygodnie.</p> <p>Interwencja kontrolna: adalimumab s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie + placebo i.v. co 4 tygodnie;</p> <p>Leczenie wspomagające: Dozwolone było kontynuowanie terapii doustnymi GKS (≤ 10 mg/dzień prednizonu lub równoważnika) i NLPZ, jeśli przyjmowane były w stałych dawkach przez ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania.</p> | | |

Badanie ADACTA (publikacja Gabay 2013, NCT01119859*) [42]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 24 tyg.;
- ⊗ wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych, kliniczna remisja i niska aktywność choroby) w czasie 24 tyg.;
- ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie około 32 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia analizy (inne punkty końcowe oceniane w ramach skuteczności leczenia niż odpowiedź ACR oraz wskaźnik DAS28);
- ⊗ średnie wartości końcowe w przypadku których przedstawiono średnie zmiany względem wartości początkowych (wskaźnik DAS28).

*do opisu metodyki badania wykorzystano publikację główną Gabay 2013, natomiast wyniki uzupełniono o dane z bazy clinicaltrials.gov (NCT01119859). Dane z bazy NCT wykorzystywano wyłącznie w sytuacji, kiedy w publikacji do badania wskazano wyniki niewystarczające do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń. W przypadku publikacji Gabay 2013 dla DAS28 (zmiany względem wartości początkowych) nie wskazano miar rozrzutu dla średnich

7.4.3. Badania jednoramienne dla TOC+DMARD

7.4.3.1. Badanie Ruiz-Limon 2007

| Badanie Ruiz-Limon 2017 [53] | |
|---|----------------------------|
| METODYKA | |
| <p>Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: Do grupy badanej (TOC) włączano chorych na RZS spełniających przynajmniej 4 kryteria ACR z 1987 roku i którzy osiągnęli wynik ≥ 6 punktów wg kryteriów ACR z 2010 roku;</p> <p>Skala NICE: 4/8 (badanie przeprowadzone w jednym ośrodku, brak sprecyzowanych kryteriów wykluczenia, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Rząd Autonomiczny Regionu Andaluzji (Junta de Andalucia), Hiszpańska Fundacja Reumatologiczna (Spanish Rheumatology Foundation), Instytut Zdrowia im. Karola III, Ministerstwo Gospodarki i Konkurencyjności (Hiszpania);</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Hiszpania);</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy (24 tygodnie);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności $p < 0,005$ (porównanie wyników względem wartości początkowych);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p> | |
| POPULACJA | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoznanie RZS zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r., (spełnianie przynajmniej 4 kryteriów oraz uzyskanie przynajmniej 6 lub więcej punktów). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. | |
| Dane demograficzne | |
| Parametr | Grupa badana (TOC+csDMARD) |
| Liczba chorych, n | 20 |
| Rasa biała, n (%) | 20 (100,0) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 47,8 (2,30) |
| Mężczyźni, n (%) | 4 (20,0) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 7,6 (1,76) |
| Stężenie RF, średnia (SD) | 90,84 (25,22) |
| Stężenie Anty-CCP, średnia (SD) | 761,09 (240,19) |
| Otyłość, n (%) | 1 (5,0*) |
| Cukrzyca, n (%) | 2 (1,0) |
| Nadciśnienie, n (%) | 4 (2,0) |
| Menopauza, n (%) | 10 (50,0) |
| Palenie tytoniu, n (%) | 5 (25,0) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) | 6,14 (1,01) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) | 19,00 (4,58) |

| Badanie Ruiz-Limon 2017 [53] | | |
|--|---------------------|---------------|
| Wskaźnik DAS28, średnia (SD) | | 4,25 (0,18) |
| Ocena uszkodzenia stawów VAS, średnia (SD) | | 71,5 (3,94) |
| Wskaźnik HAQ, średnia (SD) | | 1,54 (0,31) |
| Cholesterol całkowity, średnia (SD) [mg/dl] | | 180,00 (9,33) |
| Cholesterol frakcji HDL, średnia (SD) [mg/dl] | | 45,60 (2,51) |
| Cholesterol frakcji LDL, średnia (SD) [mg/dl] | | 115,30 (8,83) |
| Trójglicerydy, średnia (SD) [mg/dl] | | 94,00 (8,70) |
| Stężenie apolipoproteiny A1 (ApoA1), średnia (SD) | | 130,80 (5,68) |
| Stężenie apolipoproteiny B (ApoB), średnia (SD) | | 73,60 (4,44) |
| Stosunek ApoB/ApoA1, średnia (SD) | | 0,57 (0,051) |
| Poziom OB, średnia (SD) [mm/godz.] | | 25,40 (6,09) |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl] | | 13,29 (6,08) |
| Leczenie wspomagające, n (%) | GKS | 13 (65,0)** |
| | Hydroksychlorochina | 3 (12,5) |
| | NLPZ | 15 (75,0) |
| | MTX | 13 (65,0)*** |
| | Leflunomid | 6 (30,0) |
| | Witamina D | 4 (20,0)^ |
| INTERWENCJA | | |
| <p>Interwencja badana: tocilizumab s.c w dawce 162 mg raz w tygodniu przez 6 miesięcy.</p> <p>Leczenie wspomagające: w ramach leczenia csDMARD chorzy stosowali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NLPZ – 15 (75,0%) chorych; • MTX – 13 (65,0%) chorych***; • GKS – 13 (65,0%)** chorych; • leflunomid – 6 (30,0%) chorych; • witaminę D – 4 (20,0%) chorych^; • hydroksychlorochinę – 3 (12,5%) chorych. <p>Dawki terapii wspomagających były stałe co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem leczenia TOC i w czasie jego trwania.</p> | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskaźnika DAS28 (zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych) w czasie 24 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia analizy (inne punkty końcowe oceniane w ramach skuteczności leczenia niż odpowiedź ACR oraz wskaźnik DAS28). | | |

*w publikacji podano wartość procentową 6,1%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji podano wartość procentową 62,5%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

*** w publikacji podano wartość procentową 63,5%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^w publikacji podano wartość procentową 18%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.4.3.2. Badanie Wakabayashi 2011

| Badanie Wakabayashi 2011 [55] | | |
|--|---------------------------------------|--|
| METODYKA | | |
| <p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe, kohortowe z grupą kontrolną (Z uwagi na kryterium populacji w niniejszym raporcie przedstawiono jedynie grupę chorych wcześniej nieleczonych lekami z grupy anty-TNF (grupa <i>naive</i>));</p> <p>Przydział chorych do grup: ogółem do badania włączono 107 chorych na RZS: do grupy <i>switched</i> włączono 61 chorych po niepowodzeniu terapii anty-TNF (w tym u 46 chorych wystąpiło niepowodzenie z powodu braku skuteczności leku oraz u 15 chorych niepowodzenie związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych), do grupy <i>naive</i> włączono 46 chorych po niepowodzeniu terapii csDMARD, wcześniej nieleczonych anty-TNF. Wszyscy chorzy w badaniu leczeni byli w okresie od kwietnia 2008 do marca 2010;</p> <p>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: *; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono 4 (3,7%) z 107 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z grupy <i>naive</i> utracono 2 (4,3%) z 46 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych (tachykardia, zawroty głowy*). Ponadto 1 (2,2%) chory czasowo odroczył terapię z powodu zdarzeń niepożądanych (przeziębienie); ⊗ z grupy <i>switched</i> utracono 2 (3,3%) z 61 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych (niewydolność serca, nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby). Ponadto 2 (3,3%) chorych czasowo odroczyło terapię z powodu zdarzeń niepożądanych (przeziębienie, ogólne złe samopoczucie); <p>Klasyfikacja AOTMI: IIID; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (Japonia); Okres obserwacji: 24 tygodnie; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> | | |
| POPULACJA | | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoznanie RZS zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r.; ⊗ niepowodzenie terapii co najmniej jednym DMARD lub lekiem z grupy anty-TNF. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy do których odnoszą się przeciwwskazania i środki ostrożności podane przez producenta TOC. | | |
| Dane demograficzne | | |
| Parametr | Grupa TOC (anty-TNF <i>naive</i>) | Grupa TOC (anty-TNF <i>switched</i>) |
| Liczba chorych | 46 | 61 |
| Mężczyźni, n (%) | 11 (23,9) | 8 (13,1) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 60,1 (11,5) | 57,6 (13,0) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 6,6 (8,9) | 8,2 (6,7) |
| Masa ciała, średnia (SD) (kg) | 57,0 (8,7) | 54,1 (9,9) |
| Stadium choroby**, n (%) | I | 1 (2,2) |
| | II | 14 (30,4) |
| | III | 28 (45,9) |
| | | 0 (0,0) |
| | | 11 (18,0) |
| | | 39 (63,9) |

| Badanie <i>Wakabayashi 2011</i> [55] | | | |
|---|---------|-------------|-------------|
| | IV | 3 (6,5) | 11 (18,0) |
| Klasyfikacja choroby**, n (%) | Klasa 1 | 2 (3,3) | 0 (0,0) |
| | Klasa 2 | 31 (67,4) | 45 (73,8) |
| | Klasa 3 | 13 (28,3) | 16 (26,2) |
| | Klasa 4 | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) | | 5,3 (5,2) | 5,9 (6,4) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) | | 5,4 (5,1) | 6,1 (5,6) |
| Poziom OB, średnia (SD) [mm/h] | | 38,9 (28,6) | 41,6 (31,0) |
| Ogólna ocena stanu zdrowia podana przez chorego, średnia (SD) | | 44,2 (25,3) | 58,3 (29,3) |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl] | | 2,0 (2,2) | 2,6 (2,9) |
| Wskaźnik DAS28-ESR, średnia (SD) | | 4,6 (1,4) | 5,0 (1,5) |
| Wskaźnik DAS28-CRP, średnia (SD) | | 4,1 (1,3) | 4,5 (1,5) |
| INTERWENCJA | | | |
| <p>Interwencja badana: tocilizumab w dawce 8mg/kg podawany co 4 tygodnie w postaci infuzji.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie GKS, NLPZ i DMARDs przed oraz w trakcie trwania badania. W badaniu nie narzucono reguł dotyczących zmian dawki podawanych terapii wspomagających. Dla większości chorych dawki pozostawały stałe w całym okresie trwania badania.</p> | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskaźnika DAS28 (częstość występowania zmiany aktywności choroby wg wskaźnika DAS28) w czasie 12 i 24 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia analizy (inne punkty końcowe oceniane w ramach skuteczności leczenia niż odpowiedź ACR oraz wskaźnik DAS28), dla których niemożliwa była ekstrakcja wyników wyłącznie dla chorych z umiarkowaną aktywnością choroby; ⊗ punkty końcowe analizowane w grupie chorych <i>anti-TNF switched</i>. | | | |

*w tekście publikacji podano, iż chory utracony z powodu zawrotów głowy należał do grupy *switched*, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji nie podano na podstawie jakiej skali lub kryteriów określono stadium choroby oraz jej klasę

7.4.4. Badania RCT dla ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD

7.4.4.1. Badanie ARMADA

| Badanie ARMADA (publikacja Weinblatt 2003) [64] |
|---|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe; (z uwagi na kryterium interwencji do analizy włączono wyłącznie grupy chorych otrzymujących ADA 40 mg + MTX oraz PLC+MTX)</p> <p>Opis metody randomizacji: nie, w publikacji podano jedynie że randomizację blokową przeprowadzono po 8 chorych w bloku;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono z badania łącznie 18 (6,6%) z 271 zrandomizowanych chorych w czasie pierwszych 16 tygodni, w tym: 7 (2,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (1,8%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 3 (1,1%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,7%) chorych utracono z okresu obserwacji, a 1 (0,4%) chorego z powodu naruszenia protokołu;</p> <p>Ponadto między 16. a 24. tygodnie badania 92 (33,9%) chorych, którzy w nie uzyskali odpowiedzi ACR20 rozpoczęło udział w niezaślepionej fazie badania (23 chorych z grupy ADA 20 mg, po 27 chorych z grupy ADA 40 mg i ADA 80 mg oraz 35 chorych z grupy PLC);</p> <p>Skala Jadad: 3/5 (brak szczegółowego opisu metody zaślepienia oraz opisu randomizacji);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ADA lub PLC (chorych, którzy nie ukończyli badania klasyfikowano jako chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie; chorych, którzy zmienili terapię na niezaślepioną oceniano jako chorych uczestniczących w badaniu);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann - La Roche Abbott Laboratories and Knoll Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: 35 (USA i Kanada);</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> |
| POPULACJA |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wiek ≥ 18. r.ż.; ⊕ rozpoznanie RZS (zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku); ⊕ aktywna postać choroby: liczba obrzękniętych stawów ≥ 6 (na 66 ocenianych), liczba bolesnych stawów ≥ 9 (na 68 ocenianych); ⊕ terapia MTX, trwająca, co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania w stałej dawce (12,5-25 mg/tydzień lub 10 mg/tydzień w przypadkach nietolerujących większych dawek); ⊕ niepowodzenie terapii przynajmniej jednym DMARD spoza MTX, ale nie więcej niż 4 DMARD. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ standardowe kryteria wykluczenia dla innych badań leków biologicznych DMARD u chorych na RZS; ⊕ uprzednia terapia lekami anty-CD4 lub anty-TNF; ⊕ potwierdzona aktywna listerioza, lub zakażenie mykobakteriami w wywiadzie; ⊕ poważne zakażenie prowadzące do hospitalizacji lub dożylniej antybiotykoterapii na 30 dni przed rozpoczęciem badania lub doustnej antybiotykoterapii na 14 dni przed rozpoczęciem badania. |

| Badanie ARMADA (publikacja Weinblatt 2003) [64] | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Dane demograficzne | | | | |
| Parametr | ADA 20 mg + MTX | ADA 40 mg + MTX | ADA 80 mg + MTX | PLC+MTX |
| Liczba chorych | 69 | 67 | 73 | 62 |
| Mężczyźni [%] | 17 (24,6) | 17 (25,4) | 18 (24,7) | 11 (17,7) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 53,5 (12,4) | 57,2 (11,4) | 55,5 (11,7) | 56,0 (10,8) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 13,1 (8,1) | 12,2 (11,1) | 12,8 (9,9)* | 11,1 (8,0) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) | 17,6 (8,7) | 17,3 (8,6) | 17,0 (18,2) | 16,9 (9,5) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) | 28,5 (14,4) | 28,0 (12,7) | 30,3 (15,7) | 28,7 (15,2) |
| Wskaźnik bólu ocenie chorego, średnia (SD) [0-100 mm VAS] | 55,1 (20,6) | 53,0 (22,0) | 55,0 (23,7) | 57,2 (21,0) |
| Wskaźnik aktywności choroby w ocenie chorego, średnia (SD) [0-100 mm VAS] | 57,6 (21,6) | 56,9 (21,1) | 58,8 (24,9) | 58,0 (23,2) |
| Wskaźnik aktywności choroby w ocenie lekarza, średnia (SD) [0-100 mm VAS] | 60,5 (17,3) | 58,7 (15,8) | 62,6 (14,7) | 58,9 (15,3) |
| Wskaźnik HAQ, średnia (SD) [0-3 pkt] | 1,52 (0,62) | 1,55 (0,61) | 1,55 (0,66) | 1,64 (0,63) |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl] | 2,8 (3,1) | 2,1 (1,8) | 2,8 (2,7) | 3,1 (3,9) |
| Dodatni wynik RF, średnia (SD) [j.m./l] | 264,6 (462,7) | 269,3 (390,0) | 3183,8 (536,0) | 321,2 (518,2)** |
| Wcześniejsza terapia DMARD***, średnia (SD) | 3,0 | 2,9 | 3,1 | 3,0 |
| Przerwanie stosowania leczenia wspomagającego DMARD^, n (%) | 8 (11,6) | 10 (14,9) | 13 (17,8) | 7 (11,3) |
| Skojarzone stosowanie prednizonu, n (%) | 97 (46,4) | | | 36 (58,1) |
| Dawka MTX, średnia (SD) [mg/tydzień] | 16,9 (4,4) | 16,4 (4,1) | 17,2 (4,7) | 16,5 (5,0) |
| INTERWENCJA | | | | |
| Interwencja badana: | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ⊗ adalimumab s.c. w dawce 20 mg co 2 tygodnie, w dwóch iniekcjach po 1,6ml + metotreksat; ⊗ adalimumab s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie, w dwóch iniekcjach po 1,6ml + metotreksat; ⊗ adalimumab s.c. w dawce 80 mg co 2 tygodnie, w dwóch iniekcjach po 1,6ml + metotreksat; | | | | |
| Interwencja kontrolna: placebo + metotreksat; | | | | |
| W czasie trwania badania niedozwolone było wprowadzanie zmian w dawkowaniu stosowanych leków. | | | | |
| Leczenie wspomagające: Dozwolone było przyjmowanie w stałej dawce przez cały czas trwania badania salicylanów, NLPZ i GKS (10 mg/dzień prednizonu lub jego równoważnika). Ponadto dozwolone było stosowanie kwasu foliowego i leukoworyny. | | | | |
| Analgetyki opiatów wysokiej mocy (metadon, hydromorfina, morfina) nie mogły być stosowane w czasie trwania badania. Dozwolono na stosowanie innych analgetyków, jednakże nie w czasie 12 godzin poprzedzających wizytę. | | | | |
| W przypadku braku skuteczności leczenia po 16 tygodniach terapii (brak poprawy wg ACR) chorzy mogli pozostać w przydzielonej grupie lub rozpocząć niezaślepioną terapię adalimumabem. | | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | | |
| Punkty końcowe uwzględnione w analizie: | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12, 16 i 24 tyg. | | | | |
| Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: | | | | |

Badanie ARMADA (publikacja Weinblatt 2003) [64]

- ⊗ punkty końcowe dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego względem badań dla TOC;
- ⊗ punkty końcowe analizowane w grupach ADA 20 mg +MTX oraz ADA 80 mg +MTX.

*N=72

**N=61

***w ramach uprzednio stosowanych DMARD najczęściej stosowano hydroksychlorochinę – 184 (67,9%) chorych, preparaty złota parenteralnie – 132 (48,7%) chorych, sulfasalazynę – 91 (33,6%) chorych

^ hydroksychlorochina, sulfasalazyna, aurofina, azatiopryna, cyklosporyna, leflunomid

7.4.4.2. Badanie Chen 2009

| Badanie Chen 2009 [57] |
|--|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, jednośrodkowe;</p> <p>Opis metody randomizacji: nie, w publikacji podano jedynie informację, iż chorzy zrandomizowani zostali w stosunku 3:1 do grup ADA+MTX vs PLC+MTX;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie; w publikacji podano jedynie informację na temat zaślepienia badaczy oceniających obrzęk, ból oraz poranną sztywność stawów u chorych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d</p> <p>Skala Jadad: 2/5 (brak opisu metody zaślepienia, randomizacji oraz utraty chorych z badania);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ tak, wszyscy chorzy, u których wykonano pomiar wartości początkowe ocenianych parametrów oraz dokonano przynajmniej jednej oceny po rozpoczęciu leczenia; W przypadku danych utraconych zastosowano metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF, ang. <i>last observation carried forward</i>); ⊗ nie, wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (analiza profilu bezpieczeństwa); <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Szpital Thaizong na Tajwanie);</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> |
| POPULACJA |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoznanie RZS (czas trwania choroby >1 rok) na podstawie kryteriów ACR z 1987 roku; ⊗ choroba aktywna klinicznie: ≥ 6 obrzęknięte stawy oraz ≥ 9 bolesne stawy przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; ⊗ terapia MTX w stałej dawce 10-15 mg/tydzień; ⊗ okres wymycia trwający co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania dla innych DMARD niż MTX. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ uprzednia terapia inhibitorami anty-TNF (w tym ADA) lub środkami alkilującymi (chlorambucyl, cyklofosfamid), lub lekami biologicznymi anty-CD4; ⊗ terapia innymi badanymi lekami w ciągu 30 dni poprzedzających badanie; ⊗ szczepienie żywymi szczepionkami na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; ⊗ aktywna klinicznie gruźlica lub radiograficzne dowody wcześniejszej gruźlicy płucnej; ⊗ zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $> 1,5$ mg/dl); ⊗ zaburzenia czynności wątroby (AlAT, AspAT > 2 razy GGN); ⊗ całkowity poziom bilirubiny > 3 mg/dl; ⊗ stężenie hemoglobiny $< 9,5$ mg/dl (mężczyźni), < 9 mg/dl (kobiety); ⊗ liczba płytek krwi $< 150\ 000/\text{mm}^3$; ⊗ liczba leukocytów $< 3000/\text{mm}^3$; ⊗ ciąża lub kamienie piersią; ⊗ uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie; ⊗ pozytywny wynik w kierunku przeciwciał wirusa HIV, WZWB lub WZWC; ⊗ inna choroba kolagenowo-naczyniowa w wywiadzie; ⊗ wcześniejsze lub niedawne zaburzenia demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego; ⊗ choroby współistniejące o ciężkim przebiegu, w tym niewyrównana zastoinowa niewydolność serca, ciężki zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, nieustabilizowane nadciśnienie, niewyrównana cukrzyca lub przewlekłe lub czynne zakażenie; ⊗ jakiegokolwiek stan, który wg opinii lekarza mógłby uczynić udział chorego w badaniu niewłaściwym. |

| Badanie <i>Chen 2009</i> [57] | | | |
|---|----------------------|-------------------------|------------|
| Dane demograficzne | | | |
| Parametr | Grupa badana ADA+MTX | Grupa kontrolna PLC+MTX | |
| Liczba chorych | 35 | 12 | |
| Mężczyźni, n (%) | 9 (25,7) | 1 (8,3) | |
| Wiek, średnia (zakres) [lata] | 52,9 (29; 75) | 53,2 (35; 73) | |
| Wskaźnik BMI, średnia (zakres), [kg/m ²] | 23,4 (17,9; 37,3) | 24,1 (19,0; 34,5) | |
| Czas trwania choroby, średnia (zakres) [lata] | 6,2 (0,3; 19,1) | 8,3 (1,3; 15,6) | |
| Wskaźnik DAS28, średnia (SD) | 6,41 (0,33) | 6,54 (0,42) | |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (95% CI) | 32,5 (28,6; 36,3) | 37,2 (26,1; 48,2) | |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (95% CI) | 21,9 (18,8; 24,9) | 24,1 (19,2; 29,0) | |
| Ocena bólu według chorego, średnia (95% CI) [VAS 0-100 mm] | 66,5 (60,8; 72,1) | 60, (50,8; 69,2) | |
| Ogólna ocena aktywności choroby podana przez chorego, średnia (95% CI) [VAS 0-100 mm] | 72,4 (67,3; 77,5) | 70,9 (63,5; 78,3) | |
| Ogólna ocena aktywności choroby podana przez lekarza, średnia (95% CI) [VAS 0-100 mm] | 81,0 (77,1; 84,9) | 82,4 (76,2; 88,6) | |
| Wskaźnik HAQ, średnia (95% CI) | 1,7 (1,5; 1,9) | 1,8 (1,5; 2,1) | |
| Stężenie CRP, średnia (95% CI) [mg/l] | 2,0 (1,2; 2,9) | 2,4 (1,0; 3,9) | |
| Czas utrzymywania się porannej sztywności, średnia, (zakres), [min] | 120 (0; 420) | 195 (0; 420) | |
| Wcześniejsza terapia DMARD, n (%) | MTX | 35 (100,0) | 12 (100,0) |
| | Sulfasalazyna | 33 (94,3) | 11 (91,7) |
| | Hydroksychlorochina | 22 (62,9) | 7 (58,3) |
| | Cyklosporyna | 17 (48,6) | 9 (75,0) |
| Dodatni wynik RF, n (%) | 30 (85,7) | 11 (91,7) | |
| Stężenie RF, średnia (zakres), [IU/ml] | 135 (13,8; 3470) | 257 (13,6; 3110) | |
| Dodatni wynik próby tuberkulinowej, n (%) | 7 (20,0) | 2 (16,7) | |
| INTERWENCJA | | | |
| Przed rozpoczęciem badania, u wszystkich chorych zastosowano 4-tygodniowy okres wymycia leków. Interwencja badana: adalimumab s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie + metotreksat; Interwencja kontrolna: placebo s.c. co 2 tygodnie + metotreksat; Leczenie wspomagające: Dozwolone było kontynuowanie, w ustalonej dawce terapii doustnymi GKS, NLPZ, aspiryną lub MTX. Zabronione było stosowanie hydroksychlorochiny, sulfasalazyny, azatiopryny, cyklofosfamidu, minocykliny, mykofenolanu mofetylu oraz innych DMARD lub innych leków aktywnych. | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | |
| Punkty końcowe uwzględnione w analizie: * ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12 tyg. | | | |

Badanie Chen 2009 [57]

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ punkty końcowe dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego względem badań dla TOC.

7.4.4.3. Badanie DE019

| Badanie DE019 (publikacja <i>Keystone 2004</i>) [60] |
|--|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe; (z uwagi na kryterium interwencji do analizy włączono wyłącznie grupy chorych otrzymujących ADA w dawce 40 mg + MTX oraz PLC+MTX)</p> <p>Opis metody randomizacji: nie;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, chorym podawano adalimumab oraz placebo w schemacie zapewniającym zaślepienie częstości podawania leku (cotygodniowe iniekcje); Ponadto podano w publikacji, iż zaślepienie obejmowało badaczy oceniających obraz radiograficzne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono z badania łącznie 172 (27,8%) ze 619 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie ADA 40 mg + MTX: 48 (23,2%) z 207 chorych, z czego: 26 (12,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 8 (3,9%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 6 (2,9%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, 3 (1,4%) chorych ze względów administracyjnych, po 2 (1,0%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i naruszeń protokołu oraz 1 (0,5%) chory w wyniku zgonu; ⊗ w grupie ADA 20 mg + MTX: 44 (20,8%) z 212 chorych, z czego: 16 (7,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 11 (5,2%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 6 (2,8%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, 5 (2,4%) chorych ze względów administracyjnych, a po 3 (1,4%) chorych utracono z okresu obserwacji lub utracono z powodu naruszenia protokołu; ⊗ w grupie PLC+MTX: 60 (30,0%) z 200 chorych, z czego: 23 (11,5%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, 15 (7,5%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 13 (6,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (3,5%) chorych ze względów administracyjnych, 2 (1,0%) chorych utracono z okresu obserwacji; <p>Skala Jadad: 4/5 (brak szczegółowego opisu metody randomizacji);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, populację ITT stanowili chorzy, którym podana przynajmniej jedną dawkę leku (ADA lub PLC) – ocena skuteczności terapii;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Abbott Laboratories;</p> <p>Liczba ośrodków: 89 (USA i Kanada);</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> |
| POPULACJA |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.; ⊗ rozpoznanie RZS (zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku); ⊗ aktywna postać choroby: ≥ 6 obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych), ≥ 9 bolesnych stawów (na 68 ocenianych); ⊗ stężenie CRP > 1 mg/dl; ⊗ dodatni wynik RF lub ≥ 1 nadżerka stawu potwierdzona radiogramem ręki lub stopy; ⊗ terapia MTX co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, w tym co najmniej 4 tygodnie stałego dawkowania 12,5-25 mg/tydzień (lub ≥ 10 mg/tydzień u chorych nie tolerujących MTX). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ uprzednia terapia anti-CD4 lub anti-TNF; ⊗ aktywna zapalenie stawów innego niż RZS w wywiadzie; ⊗ aktywna listerioza lub zakażenie mykobakteryjne w wywiadzie; |

| Badanie DE019 (publikacja Keystone 2004) [60] | | | | |
|---|--|------------------------------|-------------------------|-------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ⊕ chłoniak lub białaczka lub inny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak) w czasie ostatnich 5 lat; ⊕ ciężkie zakażenie wymagające hospitalizacji, dożylną antybiotykoterapię na 30 dni przed badaniem przesiewowym lub doustną antybiotykoterapię na 14 dni przed badaniem przesiewowym; ⊕ współistniejące, niestabilizowane jednostki chorobowe; ⊕ ciąża lub karmienie piersią. | | | | |
| Dane demograficzne | | | | |
| Parametr | Grupa badana ADA 20 mg + MTX | Grupa badana ADA 40 mg + MTX | Grupa kontrolna PLC+MTX | |
| Liczba chorych | 212 | 207 | 200 | |
| Mężczyźni, n (%) | 52 (24,5) | 49 (23,7) | 54 (27,0) | |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 57,3 (10,5) | 56,1 (13,5) | 56,1 (12,0) | |
| Rasa biała, n (%) | 181 (85,4) | 173 (83,6) | 166 (83,0) | |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 11,0 (9,4) | 11,0 (9,2) | 10,9 (8,8) | |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) | 19,6 (9,9) | 19,3 (9,8) | 19,0 (9,5) | |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) | 27,9 (13,6) | 27,3 (12,7) | 28,1 (13,8) | |
| Wskaźnik bólu ocenie chorego, średnia (SD) [0-100 mm VAS] | 55,2 (23,0) | 55,9 (20,4) | 56,3 (22,9) | |
| Wskaźnik aktywności choroby ocenie chorego, średnia (SD) [0-100 mm VAS] | 51,9 (23,1) | 52,7 (21,0) | 54,3 (22,9) | |
| Wskaźnik aktywności choroby w ocenie lekarza, średnia (SD) [0-100 mm VAS] | 61,6 (16,8) | 62,0 (16,7) | 61,3 (17,3) | |
| Wskaźnik HAQ, średnia (SD) | 1,44 (0,64) | 1,45 (0,63) | 1,48 (0,59) | |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl] | 1,4 (1,4) | 1,8 (2,3) | 1,8 (2,1) | |
| Ocena radiologiczna | Zmodyfikowany całkowity wskaźnik Sharpa, (0-398) | 66,4 (56,3) | 72,1 (60,7) | 66,4 (47,4) |
| | Wskaźnik erozji, (0-230) | 36,7 (31,4) | 41,4 (33,4) | 37,2 (25,8) |
| | Współczynnik zwężenia szpar stawowych, (0-168) | 29,7 (26,9) | 30,7 (29,2) | 29,2 (24,5) |
| Wyniki kwestionariusza SF-36 (0-100), średnia (SD) | Funkcjonowanie fizyczne | 38,0 (23,8) | 38,6 (22,6) | 34,9 (21,7) |
| | Ograniczenie fizyczne | 23,5 (34,5) | 24,0 (35,1) | 24,4 (33,8) |
| | Dolegliwości bólowe | 38,6 (17,7) | 37,0 (16,2) | 37,3 (17,4) |
| | Ogólne poczucie zdrowia | 49,4 (21,1) | 50,5 (20,0) | 48,6 (20,8) |
| | Witalność | 37,2 (19,8) | 36,2 (20,2) | 32,6 (19,9) |
| | Funkcjonowanie społeczne | 64,6 (25,9) | 62,9 (26,5) | 61,2 (27,1) |
| | Ograniczenia emocjonalne | 58,3 (44,7) | 60,0 (42,7) | 59,9 (44,2) |
| | Poczucie zdrowia psychicznego | 70,0 (19,9) | 70,1 (18,1) | 69,1 (19,8) |
| Stężenie RF w surowicy, średnia (SD) [IU/ml] | 309,0 (589,4) | 272,8 (422,1) | 457,0 (910,1) | |
| Dodatni wynik RF, n (%) | 172 (81,1) | 169 (81,6) | 179 (89,5) | |

| Badanie DE019 (publikacja <i>Keystone 2004</i>) [60] | | | | |
|---|--------------|------------|------------|------------|
| Dawka MTX [mg/kg/tydzień] | średnia (SD) | 16,3 (4,6) | 16,7 (4,5) | 16,7 (4,1) |
| | mediana | 15,0 | 15,0 | 15,0 |
| Średnia liczba wcześniejszych terapii DMARD w tym MTX | | 2,4 | 2,4 | 2,4 |
| INTERWENCJA | | | | |
| <p>Interwencja badana:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ adalimumab s.c. w dawce 40 mg w objętości 1,6 ml co 2 tygodnie (na przemian z placebo co 2 tygodnie) + metotreksat; ⊗ adalimumab s.c. w dawce 20 mg w objętości 1,6 ml co tydzień + metotreksat. <p>Interwencja kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ placebo s.c. co tydzień + metotreksat. <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>28 dni przed rozpoczęciem badania przerywane zostało stosowanie csDMARD (innych niż MTX). Dozwolone było kontynuowanie terapii doustnymi GKS (≤ 10 mg/dzień prednizonu lub równoważnika) i NLPZ, jeśli przyjmowane były w stałej dawce przed rozpoczęciem badania. U chorych, u których po 24 tyg. uzyskano odpowiedź ACR20 (potwierdzoną podczas dwóch kolejnych wizyt) dozwolone było zmniejszenie dawki kortykosteroidów (o 1 mg równoważnika dawki prednizonu co 2 tygodnie) lub NLPZ. Ponadto dozwolone było 1 dostawowe podanie GKS między początkiem badania, a 16. tygodniem oraz 2 wstrzyknięcia dostawowe między 24., a 44. tygodniem badania;</p> <p>Terapia ratunkowa:</p> <p>Chorzy, u których od 16. tyg. nie stwierdzono odpowiedzi ACR20, mogli otrzymać leczenie ratunkowe csDMARD zgodnie z opinią lekarza prowadzącego.</p> | | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12 i 16 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego względem badań dla TOC; ⊗ punkty końcowe analizowane w grupach ADA 20 mg +MTX. | | | | |

7.4.4.4. Badanie Kim 2007

| Badanie Kim 2007 [61] | | |
|---|----------------------|-------------------------|
| METODYKA | | |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, badanie III fazy, wieloośrodkowe;</p> <p>Opis metody randomizacji: nie, podano jedynie informację, iż chorych zrandomizowano w stosunku 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, 37 (28,9%) z 128 zrandomizowanych chorych ukończyło randomizowany etap badania; 8 (12,3%) z 65 chorych w grupie ADA oraz 19 (30,2%) z 63 chorych w grupie PLC zmieniło terapię na ratunkową oraz zakończyło pełny okres obserwacji;</p> <p>Utracono łącznie 10 (7,8%) ze 128 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 6 (9,2%) chorych z grupy ADA: 4 (6,2%) w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, po 1 (1,5%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz naruszeniem kryteriów wykluczenia (dodatni wynik WZWC); ⊕ 4 (6,3%) chorych z grupy PLC w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak szczegółowego opisu metody zaślepienia oraz randomizacji);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, chorzy którym podana przynajmniej jedną dawkę badanej interwencji (ADA lub PLC);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Abbott Laboratories;</p> <p>Liczba ośrodków: 6 ośrodków (Korea Południowa);</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> | | |
| POPULACJA | | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wiek ≥ 18 r.ż.; ⊕ rozpoznanie RZS (zgodnie z kryteriami ACR); ⊕ aktywna postać choroby: ≥ 6 obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych), ≥ 9 bolesnych stawów (na 68 ocenianych) w czasie oceny przesiewowej oraz początkowych pomiarów w badaniu; ⊕ wcześniejsza terapia przynajmniej jednym DMARD innym niż MTX (niepowodzenie nie więcej niż 4 DMARD); ⊕ terapia MTX przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, w tym co najmniej 4 tyg. na stałej dawce. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ aktywna zapalenie stawów innego niż RZS w wywiadzie; ⊕ aktywna listerioza lub zakażenie gruźlicą w wywiadzie; ⊕ chorzy z dodatnim wynikiem w kierunku HIV, WZWB lub WZWC; ⊕ zwapnienia ziarniakowate i/lub bliznowacenie opłucnej (potwierdzone zdjęciem RTG klatki piersiowej) – (chorzy z dodatnim wynikiem testu skórniego RT23 2TU wynoszącym 5 mm stwardnienia, mogli być włączeni, jeśli otrzymali profilaktycznie izoniazyd 300 mg/dobę co najmniej 3 tygodnie przed rozpoczęciem badania). | | |
| Dane demograficzne | | |
| Parametr | Grupa badana ADA+MTX | Grupa kontrolna PLC+MTX |
| Liczba chorych | 65 | 63 |
| Mężczyźni, n (%) | 3 (4,6) | 9 (14,3) |

| Badanie Kim 2007 [61] | | | |
|--|---|--------------|--------------|
| Wiek, średnia (SD) [lata] | | 48,5 (10,2) | 49,8 (10,5) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]/N | | 6,8 (4,2)/37 | 6,9 (4,5)/36 |
| Próba tuberkulinowa | Dodatni wynik testu skórniego RT23, n (%) | | 13 (20,0) |
| | Średnica stopnia stwardnienia, n (%) | <5 mm | 52 (80,0) |
| | | ≥5 i <10 mm | 7 (10,8) |
| | | 10 mm | 6 (9,2) |
| Ocena obrazu RTG klatki piersiowej, n (%) | Wykrycie nieprawidłowości | | 19 (29,2) |
| | Obecność zwapnień ziarniakowych | | 3 (4,6) |
| | Obecność blizny opłucnej | | 1 (1,5) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) | | 12,2 (5,6) | 12,8 (5,8) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) | | 19,2 (9,2) | 20,3 (8,6) |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l] | | 2,2 (2,2) | 2,7 (2,6) |
| Wskaźnik bólu ocenie chorego, średnia (SD) [0-100 mm VAS] | | 57,6 (18,2) | 59,4 (18,6) |
| Wskaźnik aktywności choroby ocenie chorego, średnia (SD) [0-100 mm VAS] | | 59,7 (17,2) | 63,2 (20,4) |
| Wskaźnik aktywności choroby w ocenie lekarza, średnia (SD) [0-100 mm VAS] | | 63,7 (15,2) | 64,0 (13,6) |
| Wskaźnik niepełnosprawności wg KHAQ, średnia (SD) | | 1,4 (0,6) | 1,3 (0,6) |
| Wcześniejsze stosowanie 2-3 DMARD, n (%) | | 56 (86,2) | 50 (79,3) |
| Uprzednio stosowane DMARD, n (%) | MTX | | 65 (100,0) |
| | Sulfasalazyna | | 36 (55,4) |
| | Hydroksychlorochina | | 32 (49,2) |
| | Cyklosporyna | | 16 (24,6) |
| Dawka MTX, średnia (SD), [mg/tydzień] | | 16,6 (3,3) | 16,3 (3,4) |
| Dodatni wynik RF, n (%) | | 50 (76,9) | 52 (82,5) |
| INTERWENCJA | | | |
| Przed rozpoczęciem badania, u wszystkich chorych zastosowano 6-tygodniowy okres wymycia leków (z wyjątkiem MTX). | | | |
| Interwencja badana: adalimumab s.c. 40 mg co 2 tygodnie + metotreksat. | | | |
| Interwencja kontrolna: placebo s.c. co 2 tygodnie + metotreksat. | | | |
| Terapia ratunkowa: | | | |
| Od 18 tygodnia badania, chorzy u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie (brak poprawy o ≥20% w ocenie bolesności oraz obrzęknięcia stawów względem wartości początkowych w co najmniej 2 kolejnych pomiarach między 12. a 22. tygodniem) mogli otrzymać leczenie ratunkowe lub niezaślepienie leczenie ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie. | | | |
| Po zakończeniu 24 tygodni badania wszyscy chorzy mogli kontynuować niezaślepioną terapię w ramach przedłużenia badania. | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | |
| Punkty końcowe uwzględnione w analizie: | | | |
| ⊗ ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12, 16 i 24 tyg.; | | | |
| ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg. | | | |

Badanie *Kim 2007* [61]

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ punkty końcowe dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego względem badań dla TOC.

7.4.4.5. Badanie ORAL Standard

Badanie ORAL Standard (publikacja Van Vollenhoven 2012) [63]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo oraz aktywną kontrolą, wieloośrodkowe, międzynarodowe;

(z uwagi na kryterium interwencji i komparatora do analizy włączono grupy chorych otrzymujących ADA+MTX oraz PLC+MTX; grupy PLC+MTX analizowano łącznie)

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja za pomocą interaktywnego systemu obsługi osoby dzwoniącej w stosunku 4:4:4:1:1 do grup TOF 5 mg, TOF 10 mg, ADA 40 mg, PLC->TOF 5 mg (3 miesiące+6 miesięcy) oraz PLC->TOF 10 mg (3 miesiące+6 miesięcy);

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: nie;

Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 161 (22,5%) z 717 zrandomizowanych chorych:

- ⊗ w grupie chorych PLC->TOF 5 mg utracono 9 (16,1%) z 56 chorych: 2 (3,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (5,4%) z powodu braku skuteczności terapii a 4 (7,1%) z innych powodów (naruszenie protokołu, poprzez ominięcie dawki badanego leku przez >10 kolejnych dni);
- ⊗ w grupie chorych PLC->TOF 10 mg utracono 13 (25,0%) z 52 chorych: 5 (9,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (5,8%) z powodu braku skuteczności terapii, 4 (7,7%) z innych powodów (naruszenie protokołu, poprzez ominięcie dawki badanego leku przez >10 kolejnych dni) oraz 1 (1,9%) z powodu wycofania zgody chorego;
- ⊗ w grupie chorych ADA 40 mg utracono 42 (20,6%) z 204 chorych: 22 (10,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (2,9%) z powodu braku skuteczności terapii, 1 (0,5%) z powodu zgonu, 12 (5,9%) z innych powodów (naruszenie protokołu, poprzez ominięcie dawki badanego leku przez >10 kolejnych dni) oraz 1 (0,5%) z powodu wycofania zgody chorego;
- ⊗ w grupie chorych TOF 5 mg utracono 54 (26,5%) z 204 chorych: 24 (11,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (2,9%) z powodu braku skuteczności terapii, 2 (1,0%) z powodu braku wiedzy na temat losów chorego, 18 (8,8%) z innych powodów (naruszenie protokołu, poprzez ominięcie dawki badanego leku przez >10 kolejnych dni) oraz 4 (2,0%) z powodu wycofania zgody chorego;
- ⊗ w grupie chorych TOF 10 mg utracono 43 (21,4%) z 201 chorych: 24 (11,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (3,5%) z powodu braku skuteczności terapii, 1 (0,5%) z powodu braku wiedzy na temat losów chorego, 9 (4,5%) z innych powodów (naruszenie protokołu, poprzez ominięcie dawki badanego leku przez >10 kolejnych dni) oraz 2 (1,0%) z powodu wycofania zgody chorego;

Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: nie, analiza populacji FAS (ang. *full analysis set*) – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Pfizer;

Liczba ośrodków: 115 (21 państw);

Okres obserwacji: 12 miesięcy (52 tygodnie);

Analiza statystyczna:

- ⊗ poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;
- ⊗ statystyka opisowa – profil bezpieczeństwa;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.;
- ⊗ rozpoznanie RZS zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r.;
- ⊗ aktywna postać choroby: ≥ 6 obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych), ≥ 8 bolesnych stawów (na 68 ocenianych) oraz poziom OB > 28 mm/h lub stężenie CRP > 7 mg/l;
- ⊗ niewystarczająca odpowiedź na leczenie MTX w dawce 7,5-25 mg/tydzień.

Kryteria wykluczenia:

| Badanie ORAL Standard (publikacja Van Vollenhoven 2012) [63] | | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> ⊕ obecna terapia innymi DMARD, w tym lekami biologicznymi; ⊕ uprzednie terapie ADA; ⊕ brak odpowiedzi na wcześniejsze terapie anty-TNF; ⊕ obecne zakażenie lub udokumentowana aktywna lub niedostatecznie leczona zakażenie prątkiem gruźlicy. | | | | |
| Dane demograficzne | | | | |
| Parametr | Grupa badana (ADA+MTX) | Grupa kontrolna (PLC/TOF 5 mg +MTX) | Grupa kontrolna (PLC/TOF 10 mg +MTX) | |
| Liczba chorych | 204 | 56 | 52 | |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 52,5 (11,7) | 55,5 (13,7) | 51,9 (13,7) | |
| Mężczyźni, n (%) | 42 (20,6) | 13 (23,2) | 13 (25,0) | |
| Czas trwania choroby, średnia [lata] | 8,1 | 6,9 | 9,0 | |
| Rasa biała, n (%) | 148 (72,5) | 40 (71,4) | 35 (67,3) | |
| Pochodzenie, n (%)* | Ameryka Północna | 52 (25,5) | 16 (28,6) | 15 (28,8) |
| | Ameryka Łacińska | 6 (2,9) | 2 (3,6) | 3 (5,8) |
| | Europa | 110 (53,9) | 29 (51,8) | 23 (44,2) |
| | Reszta świata | 36 (17,6) | 9 (16,1) | 11 (21,1) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia [0-68] | 26,7 | 26,6 | 28,1 | |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia [0-66] | 16,4 | 16,9 | 16,4 | |
| Wskaźnik HAQ-DI, średnia | 1,5 | 1,5 | 1,4 | |
| Wskaźnik DAS28-ESR, średnia | 6,4 | 6,6 | 6,3 | |
| Poziom OB, średnia, [mm/h] | 48,5 | 52,7 | 42,9 | |
| Wskaźnik DAS28-3(CRP), średnia [^] | 5,3 | 5,6 | 5,3 | |
| Średnia wartość CRP, średnia, [mg/l] | 17,5 | 20,3 | 11,6 | |
| Dodatni wynik RF, n (%) ^{^^} | (68,2) | (71,4) | (60,8) | |
| Dodatni czynnik A-CCP, n (%) ^{^^} | (74,8) | (76,4) | (62,0) | |
| Wcześniejsze terapie, n (%) | Inhibitor anty-TNF | 16 (7,8) | 4 (7,1) | 5 (9,6) |
| | bDMARD, inny niż anty-TNF | 3 (1,5) | 4 (7,1) | 2 (3,8) |
| | DMARD inny niż MTX | 114 (55,9) | 30 (53,6) | 29 (55,8) |
| Terapia wspomagająca, n (%) | GKS | 125 (61,3) | 41 (73,2) | 31 (59,6) |
| | Leki obniżające stężenie lipidów | 10 (4,9) | 1 (1,8) | 3 (5,8) |
| Parametr | Grupa badana (TOF 5 mg +MTX) | Grupa badana (TOF 10 mg +MTX) | | |
| Liczba chorych | 204 | 201 | | |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 53,0 (11,9) | 52,9 (11,8) | | |
| Mężczyźni, n (%) | 30 (14,7) | 33 (16,4) | | |
| Czas trwania choroby, średnia [lata] | 7,6 | 7,4 | | |

| Badanie <i>ORAL Standard</i> (publikacja <i>Van Vollenhoven 2012</i>) [63] | | | |
|---|----------------------------------|------------|------------|
| Rasa biała, n (%) | | 151 (74,0) | 143 (71,1) |
| Pochodzenie, n (%) [*] | Ameryka Północna, (%) | 50 (24,5) | 50 (24,9) |
| | Ameryka Łacińska, (%) | 8 (3,9) | 3 (1,5) |
| | Europa, (%) | 110 (53,9) | 112 (55,7) |
| | Reszta świata, (%) | 36 (17,6) | 36 (17,9) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia [0-68] | | 28,5 | 26,1 |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia [0-66] | | 16,7 | 15,8 |
| Wskaźnik HAQ-DI, średnia | | 1,5 | 1,5 |
| Wskaźnik DAS28-ESR, średnia | | 6,6 | 6,5 |
| Poziom OB, średnia, [mm/h] | | 48,6 | 49,9 |
| Wskaźnik DAS28-3(CRP), średnia [^] | | 5,4 | 5,4 |
| Średnia wartość CRP, średnia, [mg/l] | | 14,9 | 17,3 |
| Dodatni wynik RF, (%) ^{^^} | | (66,8) | (66,2) |
| Dodatni czynnik A-CCP, (%) ^{^^} | | (71,3) | (64,0) |
| Wcześniejsze terapie, n (%) | Inhibitor anty-TNF | 12 (5,9) | 14 (7,0) |
| | bDMARD, inny niż anty-TNF | 2 (1,0) | 4 (2,0) |
| | DMARD inny niż MTX | 109 (53,4) | 115 (57,2) |
| Terapia wspomagająca, n (%) | GKS | 126 (61,8) | 129 (64,2) |
| | Leki obniżające stężenie lipidów | 8 (3,9) | 10 (5,0) |
| INTERWENCJA | | | |
| <p>Interwencja badana (ADA):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ adalimumab s.c. w dawce 40mg w formie pojedynczej iniekcji, co 2 tygodnie + metotreksat; <p>Interwencja badana (TOF):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ tofacytynib w dawce 5 mg w postaci tabletek doustnych 2 razy dziennie + metotreksat; ⊗ tofacytynib w dawce 10 mg w postaci tabletek doustnych 2 razy dziennie + metotreksat; <p>Interwencja kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ placebo przez 3 miesiące, następnie tofacytynib w dawce 10 mg w postaci tabletek doustnych 2 razy dziennie + metotreksat; ⊗ placebo przez 3 miesiące, następnie tofacytynib w dawce 5 mg w postaci tabletek doustnych 2 razy dziennie przez 6 miesięcy + metotreksat. <p>Po 3 miesiącach, chorzy z grup PLC, którzy nie osiągnęli co najmniej 20% poprawy w ocenie obrzękniętych oraz bolesnych stawów (ACR20) względem wartości początkowych, zostali zrandomizowani do leczenia tofacytynibem 2 razy dziennie w dawce 5 mg lub 10 mg. Po 6 miesiącach, wszyscy chorzy otrzymujący PLC zostali zrandomizowani do leczenia tofacytynibem 2 razy dziennie w dawce 5 mg lub 10 mg.</p> <p>Wszyscy chorzy przyjmowali lek samodzielnie (zarówno s.c. jak i doustnie).</p> | | | |

Badanie ORAL Standard (publikacja Van Vollenhoven 2012) [63]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12 tyg.;
- ⊗ wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych) w czasie 12 tyg.;
- ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego względem badań dla TOC;
- ⊗ punkty końcowe analizowane w grupach TOF 5 mg +MTX, TOF 10 mg +MTX.

*łącznie 21 krajów zostało włączonych do badania; podział geograficzny opiera się na liczbie chorych, którzy uzyskali odpowiedź ACR20 w pierwszym miesiącu badania. Ogólny odsetek chorych w poszczególnym regionie wyniósł 24,5% w Ameryce Północnej, 2,9% w Ameryce Łacińskiej, 54,2% w Europie i 18,4% w pozostałej części świata

^wskaźnik DAS28-3 (CRP) obejmował jedynie 3 parametry oceny: liczbę obrzękniętych stawów, liczbę bolesnych stawów oraz stężenie CRP, w publikacji nie podano, iż obejmuje on również ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego (VAS). Podano natomiast że zakres wyniku mieści się w granicach 0-9,4 pkt, tożsamo z wynikiem podstawowego wskaźnika DAS28 obejmującego ocenę wszystkich 4 parametrów

^^odstępiono od przeliczenia odsetek na liczbę n chorych z uwagi na rozbieżności otrzymanych wyników względem wartości podanych w publikacji

7.4.4.6. Badanie RA-BEAM

| RA-BEAM (publikacja Taylor 2017) [62] |
|---|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo oraz aktywną kontrolną, III fazy, wielośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Badanie składało się z 2 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap podwójnie zaślepienie: ADA+MTX vs BAR+MTX vs PLC+MTX (do 24. tyg.); ⊗ II etap podwójnie zaślepienie: ADA+MTX vs BAR+MTX (do 52. tyg.); <p>(Z uwagi na kryterium interwencji i komparatora, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych pierwotnie zrandomizowanych to terapii ADA+MTX oraz PLC+MTX – pierwsze 24 tygodnie badania)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych przydzielono do grup: PLC, BAR w dawce 4 mg lub ADA w dawce 40 mg w stosunku 3:3:2;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie; w publikacji podano jedynie informację, iż radiogramy zostały ocenione przez dwóch badaczy, którzy nie byli świadomi kolejności chronologicznej, w której uzyskano radiogramy, tożsamości chorego; nie podano informacji na temat metody zaślepienia chorych.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie w grupach ADA, BAR i PLC utracono 186 (14,2%) z 1307 zrandomizowanych chorych (2 chorych zostało zrandomizowanych, ale nie otrzymało leczenia), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie ADA – utracono 44 (3,4%) z 330 chorych: 15 (1,1%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 22 (1,7%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 (0,3%) utracono z powodu braku skuteczności leczenia oraz po 1 (0,1%) chorym z powodu zgonu, niespełnienia kryteriów włączenia i z powodu utraty z okresu obserwacji; ⊗ w grupie PLC – utracono 82 (6,3%) z 488 chorych: 33 (2,5%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 21 (1,6%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 19 (1,5%) utracono z powodu braku skuteczności leczenia, 5 (0,4%) z powodu decyzji sponsora, 2 (0,2%) z powodu zgonu i 1 (0,1%) z powodu decyzji lekarza; ⊗ w grupie BAR – utracono 60 (4,6%) z 487 chorych: 38 (2,9%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 11 (0,8%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 (0,3%) utracono z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,2%) z powodu decyzji sponsora, 2 (0,2%) z powodu zgonu, oraz po 1 (0,1%) chorym z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, z powodu decyzji lekarza i z powodu utraty z okresu obserwacji; <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, których poddano randomizacji oraz którym podano co najmniej 1 dawkę leku – populacja mITT (ang. <i>modified ITT</i>);</p> <p>W badaniu przedstawiono następujące metody posługiwania się danymi utraconymi oraz dotyczącymi chorych, którzy otrzymali leczenie ratunkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ analiza NRI⁴¹: chorzy klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie, niezależnie od wyników z ostatniej wizyty – dla dychotomicznych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności; ⊗ analiza mLOCF⁴² – zmodyfikowana metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji – dla danych ciągłych dotyczących oceny skuteczności; ⊗ analiza mBOCF⁴³ – zmodyfikowana metoda ekstrapolacji danych początkowych – dla danych ciągłych dotyczących oceny HAQ-DI oraz DAS28 w przypadku chorych, którzy przerwali terapię z uwagi na wystąpienie zdarzeń niepożądanych; |

⁴¹ ang. *non-responder imputation* – klasyfikacja do grupy braku odpowiedzi

⁴² ang. *modified last-observation-carried-forward* – analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji

⁴³ ang. *modified baseline-observation-carried-forward* – analiza danych metodą ekstrapolacji wyników początkowych

RA-BEAM (publikacja Taylor 2017) [62]

- ⊗ analiza metodą ekstrapolacji liniowej danych początkowych oraz ostatnich dostępnych danych przed zastosowaniem terapii ratunkowej lub zmiany leczenia – dla danych ciągłych dotyczących oceny radiograficznej w 24. i 52. tyg.;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Eli Lilly i Incyte;

Liczba ośrodków: 281 (26 krajów);

Okres obserwacji: 52 tygodnie:

- ⊗ I etap: 24 tyg.;
- ⊗ II etap: 24 tyg (od 24. do 52. tyg.);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$ dla porównania BAR z PLC; $p \leq 0,07$ dla porównania BAR z ADA;

Podejście do testowania hipotezy:

- ⊗ analiza testowania wielu hipotez metodą korekty Bonferroni'ego – w badaniu przeprowadzono dwie oceny BAR względem ADA: analiza *non-inferiority* w kontekście pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności ACR20 w 12 tyg. oraz analiza *superiority* w odniesieniu do DAS28-CRP. Podejście *non-inferiority* zostało spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy w ocenie ACR20 wynosiła powyżej -12%. Zgodnie z założeniem planu dotyczącego porównań wielokrotnych, z uwagi na wykazanie podejścia *non-inferiority* BAR względem ADA, zastosowano również podejście *superiority*);
- ⊗ *superiority* dla porównania BAR z PLC.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 . roku życia;
- ⊗ rozpoznanie RZS o wysokiej aktywności (≥ 6 bolesnych stawów z 68 ocenianych, ≥ 6 obrzękniętych stawów z 66 ocenianych oraz stężenie CRP ≥ 6 mg/l);
- ⊗ niewystarczająca odpowiedź na leczenie MTX (≥ 12 tygodni przed randomizacją do badania, w tym ≥ 8 tygodni z zastosowaniem stałej dawki 15-25 mg/tydzień, jeśli nie występowały kliniczne wskazania do stosowania niższej dawki);
- ⊗ ≥ 3 nadżerki stawowe (rozpoznanie w oparciu o wyniki badania radiograficznego dłoni, nadgarstka i stopy) lub ≥ 1 nadżerka stawowa wraz z dodatnim wynikiem na obecność RF lub ACPA.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ wcześniejsza terapia bDMARD;
- ⊗ wybrane nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych;
- ⊗ niedawno przebyte klinicznie poważne zakażenia (chorzy z utajoną postacią gruźlicy mogli wziąć udział w badaniu, jeżeli rozpoczęli leczenie co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją).

Dane demograficzne

| Parametr | | Grupa badana (ADA+csDMARD) | Grupa kontrolna (BAR+csDMARD) | Grupa kontrolna (PLC+csDMARD) |
|----------------------------|--|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Liczba chorych | | 330 | 487 | 488 |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | | 53 (12) | 54 (2) | 53 (2) |
| Mężczyźni, n (%) | | 79 (23,9) | 112 (23,0) | 106 (21,7) |
| Region geograficzny, n (%) | Stany Zjednoczone i Kanada | 26 (7,9) | 40 (8,2) | 39 (8,0) |
| | Europa Wschodnia | 58 (17,6) | 85 (17,5) | 87 (17,8) |
| | Europa Zachodnia | 20 (6,1) | 29 (6,0) | 29 (5,9) |
| | Ameryka Centralna i Południowa, Meksyk | 96 (29,1) | 143 (29,4) | 141 (28,9) |

| RA-BEAM (publikacja Taylor 2017) [62] | | | | |
|---|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Japonia | 63 (19,1) | 93 (19,1) | 93 (19,1) |
| | Azja (z wyjątkiem Japonii) | 33 (10,0) | 48 (9,9) | 48 (9,8) |
| | Inne regiony | 34 (10,3) | 49 (10,1) | 51 (10,5) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | | 10 (9) | 10 (9) | 10 (9) |
| Dodatni wynik ACPA (>10 U/ml), n (%) | | 295 (89,4) | 427 (87,7) | 424 (86,9) |
| Dodatni wynik RF (>14 IU/ml), n (%) | | 301 (91,2) | 439 (90,1) | 451 (92,4) |
| Obecność ≥3 nadżerek stawowych, n (%) | | 245/327 (74,9) | 371/487 (76,2) | 371/488 (76,0) |
| Ocena radiologiczna mTSS, n średnia (SD) | Ogółem | 44 (51) | 43 (50) | 45 (50) |
| | Wskaźnik nadżerek | 26 (29) | 25 (28) | 27 (29) |
| | Wskaźnik zwężenia szpar stawowych | 18 (24) | 17 (23) | 18 (23) |
| Wskaźnik SJC (0-66), n średnia (SD) | | 15 (9) | 15 (8) | 16 (9) |
| Wskaźnik TJC (0-68), n średnia (SD) | | 23 (14) | 23 (13) | 23 (14) |
| Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza, średnia (SD) [mm VAS] | | 65 (17) | 66 (17) | 64 (17) |
| Ogólna ocena choroby według chorego, średnia (SD) [mm VAS] | | 64 (21) | 62 (21) | 61 (23) |
| Ocena bólu według chorego, średnia (SD) [mm VAS] | | 61 (23) | 62 (22) | 60 (23) |
| Wskaźnik HAQ-DI, średnia (SD) | | 1,59 (0,70) | 1,57 (0,68) | 1,55 (0,67) |
| Stężenie CRP [mg/l], średnia (SD)^ | | 22 (21) | 22 (23) | 20 (21) |
| OB, średnia (SD), [mm/h] | | 48 (26) | 49 (26) | 49 (26) |
| Wskaźnik DAS28-CRP, średnia (SD) | | 5,8 (0,9) | 5,8 (0,9) | 5,7 (1,0) |
| Wskaźnik DAS28-ESR, średnia (SD) | | 6,4 (1,0) | 6,5 (0,9) | 6,4 (1,0) |
| Wskaźnik SDAI, średnia (SD)^^ | | 40 (13) | 40 (13) | 40 (13) |
| Liczba stosowanych wcześniej csDMARD, n (%) | 1 | 153 (46,4) | 243 (49,9) | 204 (41,8) |
| | 2 | 105 (31,8) | 138 (28,3) | 169 (34,6) |
| | ≥3 | 72 (21,8) | 106 (21,8) | 114 (23,4) |
| Rodzaj stosowanego obecnie csDMARD, n (%) | Tylko MTX | 277 (83,9) | 413 (84,8) | 398 (81,6) |
| | MTX + inny csDMARD | 53 (16,1) | 74 (15,2) | 89 (18,2) |
| Równoczesne stosowanie glikokortykosteroidów, n (%) | | 201 (60,9) | 275 (56,5) | 290 (59,4) |

| RA-BEAM (publikacja Taylor 2017) [62] | | | |
|---|--------|--------|--------|
| Dawka glikokortykosteroidów stosowanych w czasie badania, średnia (SD) [mg/dobę]^ | 6 (2) | 6 (3) | 6 (3) |
| Dawka MTX stosowanego w czasie badania, średnia (SD) [mg/tydzień] | 15 (4) | 15 (5) | 15 (5) |
| INTERWENCJA | | | |
| <p>Interwencja badana: adalimumab s.c. w dawce 40mg raz/2 tygodnie.</p> <p>Interwencja kontrolna (BAR): barycetynil p.o. w dawce 4 mg/dobę.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo (identycznie jak barycetynil).</p> <p>W 24. tygodniu terapia chorych otrzymujących PLC została zmieniona na barycetynil p.o. w dawce 4 mg raz/dobę</p> <p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy w trakcie badania kontynuowali przyjmowanie stosowanych wcześniej terapii (w tym terapię MTX).</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymywali dodatkowe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MTX – 100% chorych; ⊗ hydroksychlorochinę – 30 (6,2%) w grupie BAR+MTX, 32 (9,7%) w grupie ADA+MTX oraz 44 (9,0%) chorych w grupie PLC+MTX; ⊗ SSZ – 40 (8,2%) w grupie BAR+MTX, 21 (6,4%) w grupie ADA+MTX oraz 40 (8,2%) chorych w grupie PLC+MTX; ⊗ chlorochinę – 4 (0,8%) w grupie BAR+MTX, 1 (0,3%) w grupie ADA+MTX oraz 3 (0,6%) chorych w grupie PLC+MTX; ⊗ bucylaminę – 2 (0,4%) w grupie BAR+MTX oraz 1 (0,2%) chory w grupie PLC+MTX; ⊗ LEF – 1 (0,2%) chory w grupie PLC+MTX; ⊗ azatioprynę –1 (0,2%) chory w grupie PLC+MTX. <p>Chorzy mogli stosować terapię towarzyszącą, pod warunkiem, że dawki przyjmowanych leków były stałe. Dozwolonymi w badaniu lekami były: DMARD, NLPZ, leki przeciw bólowe, glikokortykoidy (≤10mg/dzień prednizonu lub jemu równoważnej dawce).</p> <p>Chorzy z szacowaną szybkością filtracji kłębuszkowej wynoszącą od 40 do mniej niż 60 ml/min./1,73m² (około 4%) otrzymywali 2mg barycetynilu, jeśli zostali przydzieleni do leczenia barycetynilem.</p> | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12, 16 i 24 tyg.; ⊗ wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych, kliniczna remisja choroby, niska aktywność choroby) w czasie 12, 16 i 24 tyg.; ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego względem badań dla TOC; ⊗ punkty końcowe analizowane w grupie BAR+MTX; ⊗ punkty końcowe analizowane w II etapie badania (brak grupy kontrolnej PLC). | | | |

[^]w czasie trwania badania dozwolone było stosowanie GKS w dawce nie większej niż 10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu

7.4.4.7. Badanie **SELECT-COMPARE**

SELECT-COMPARE (publikacja Fleischmann 2019) [58]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiene, z grupą kontrolną placebo oraz aktywną kontrolną, III fazy, wielośrodkowe, międzynarodowe;

(Z uwagi na kryterium interwencji i komparatora, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych pierwotnie zrandomizowanych to terapii ADA+MTX oraz PLC+MTX – pierwsze 12 tygodni badania)

Opis metody randomizacji: tak, chorych przydzielono do grup: PLC + MTX, UPA w dawce 15 mg raz dziennie + MTX lub ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień + MTX w stosunku 2:2:1. Randomizacja była stratyfikowana według wcześniejszej ekspozycji na bDMARD i regionu geograficznego. Harmonogram randomizacji został stworzony przez firmę AbbVie, a chorych randomizowano za pomocą technologii interaktywnych odpowiedzi (IRT, ang. *Interactive Response Technology*);

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: wskazano jedynie, iż badacze i chorzy pozostali zaślepieni aż do momentu ukończenia 48. tygodnia badania przez wszystkich chorych;

Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie w grupach ADA, UPA i PLC utracono 89 (5,5%) z 1629 zrandomizowanych chorych, w tym:

do 14. tyg.:

- ⊗ w grupie ADA + MTX – utracono 27 (8,3%) z 327 chorych: 15 (4,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (2,8%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,6%) inne przyczyny;
- ⊗ w grupie UPA + MTX – utracono 31 (4,8%) z 651 chorych: 15 (2,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (1,4%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 3 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (0,6%) inne przyczyny;
- ⊗ w grupie PLC + MTX – utracono 31 (4,8%) z 651 chorych: 10 (1,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 14 (2,2%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 (0,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,2%) utracono z powodu braku skuteczności leczenia 2 (0,3%) inne przyczyny;

od 14 do 26. tyg.:

- ⊗ w grupie ADA + MTX – z podgrupy chorych, którzy nie otrzymali terapii ratunkowej utracono 10 (4,5%) z 223 chorych (5 (2,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,4%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,9%) inne przyczyny), natomiast z podgrupy chorych, którzy otrzymali terapię ratunkową utracono 2 (2,6%) z 77 chorych (po 1 (1,3%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji oraz wycofania zgody na udział w badaniu);
- ⊗ w grupie UPA + MTX – z podgrupy chorych, którzy nie otrzymali terapii ratunkowej utracono 13 (2,6%) z 495 chorych (4 (0,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (1,0%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 (0,2%) z powodu utraty skuteczności leczenia, 3 (0,6%) inne przyczyny), natomiast z podgrupy chorych, którzy otrzymali terapię ratunkową utracono 7 (5,6%) ze 125 chorych (3 (2,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,8%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 (1,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,8%) inne przyczyny);
- ⊗ w grupie PLC + MTX – z podgrupy chorych, którzy nie otrzymali terapii ratunkowej utracono 11 (3,5%) z 315 chorych (2 (0,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,3%) wycofało zgodę na udział w badaniu oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji i utraty skuteczności leczenia, a także 3 (1,0%) chorych z innych przyczyn), natomiast z podgrupy chorych, którzy otrzymali terapię ratunkową utracono 14 (4,6%) z 305 chorych (5 (1,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,3%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 (0,3%) chorych z powodu utraty skuteczności leczenia, a także 3 (1,0%) chorych z innych przyczyn);

Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: ocenę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*), tj. obejmującej wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

W badaniu przedstawiono następujące metody posługiwania się danymi utraconymi oraz dotyczącymi chorych, którzy otrzymali leczenie ratunkowe:

- ⊗ analiza NRI – metoda zastosowana dla brakujących danych i obserwacji po otrzymaniu leczenia ratunkowego.

SELECT-COMPARE (publikacja Fleischmann 2019) [58]

- ⊗ analiza LOCF – metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji zastosowana dla obserwacji po otrzymaniu leczenia ratunkowego;
- ⊗ analiza ANCOVA – stosowana do analizy danych ciągłych;
- ⊗ test Cochran-Mantel-Haenszela skorygowany względem czynnika stratyfikującego (wcześniejsze stosowanie bDMARDs) – stosowany do analizy danych binarnych;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków: 286 (41 krajów);

Okres obserwacji: maksymalnie 48 tygodni (w publikacji przedstawiono wyniki dla głównego okresu obserwacji: 12. i 26. tygodnia badania);

Analiza statystyczna: dla pierwszorzędowego i wybranych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych poziom istotności statystycznej był na poziomie 0,05, przy czym zastosowano procedurę testowania *step-down*, która umożliwiła określenie istotności statystycznej punktu końcowego o niższej randze poziomu tylko jeśli poprzednio oceniany punkt końcowy w sekwencji był istotny statystycznie.

Podejście do testowanej hipotezy *non-inferiority* dla porównania UPA względem ADA dla oceny ACR50 i DAS28 (CRP) $\leq 3,2$ oceniano przez porównanie 95% CI dla uzyskanej różnicy między grupami, przy czym delta (ang. *non-inferiority margin*) wynosiła 10% dla obu punktów końcowych. Deltę ustalono na podstawie metaanalizy badań dla ADA vs PLC.

Podejście do testowania hipotezy:

- ⊗ analiza *superiority* dla porównania UPA z PLC oraz UPA z ADA dla wszystkich punktów końcowych dot. skuteczności we wszystkich punktach czasowych (z wyjątkiem UPA i ADA dla radiograficznych punktów końcowych);
- ⊗ analiza *non-inferiority* dla porównania UPA vs ADA dla wybranych punktów końcowych.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 . roku życia;
- ⊗ rozpoznanie RZS trwającego ≥ 3 miesięcy, zgodnie z kryteriami klasyfikacji według ACR/EULAR z 2010 r.;
- ⊗ doustna lub pozajelitowa terapia MTX trwająca ≥ 3 miesięcy, z zastosowaniem stabilnej dawki MTX wynoszącej 15-25 mg/tydzień (lub ≥ 10 mg/tydzień u chorych nietolerujących MTX w dawkach $\geq 12,5$ mg/tydzień) stosowana przez ≥ 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;
- ⊗ przyjmowanie suplementów diety zawierających kwas foliowy lub folinowy;

Dodatkowe, lokalne kryteria włączenia:

- ⊗ spełnianie obu kryteriów dotyczących aktywności choroby:
 - ⊗ ≥ 6 bolesnych stawów z 68 ocenianych i ≥ 6 obrzękniętych stawów z 66 ocenianych podczas wizyty skriningowej i na początku badania oraz
 - ⊗ stężenie hsCRP ≥ 5 mg/l podczas wizyty skriningowej;
- ⊗ obecność co najmniej jednego z następujących objawów: ≥ 3 nadżerki kostne widoczne w badaniu radiograficznym lub ≥ 1 nadżerka kostna wraz z dodatnim wynikiem na obecność RF lub przeciwciał anty-CCP;
- ⊗ stosowanie stabilnych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych i paracetamolu w stabilnych dawkach w czasie ≥ 1 tygodnia przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Dopuszczalne jest stosowanie doustnych (równoważne dawce prednizonu ≤ 10 mg/dobę) lub wziewnych kortykosteroidów w stabilnych warunkach medycznych, jeżeli stosowane są one w stabilnych dawkach w czasie ≥ 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;
- ⊗ chorzy poddani wcześniejszej ekspozycji na maksymalnie jeden bDMARD (z wyjątkiem ADA) mogą zostać włączeni (do 20% całkowitej populacji badanej). W szczególności, jeśli przed włączeniem do badania chorzy mieli ograniczoną ekspozycję na bDMARDs (< 3 miesiące) lub odpowiedzieli na leczenie bDMARDs, ale musieli je przerwać z powodu nietolerancji (niezależnie od czasu trwania leczenia);
- ⊗ przerwanie terapii bDMARD przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (≥ 4 tygodnie dla etanerceptu, ≥ 8 tygodni dla infliksymabu, certolizumabu, golimumabu, abataceptu i tocyilizumabu, ≥ 1 rok dla rytuksymabu lub ≥ 6 miesięcy, jeśli poziom limfocytów B powróci do poziomu sprzed leczenia lub prawidłowego zakresu referencyjnego);
- ⊗ przerwanie leczenia csDMARD za wyjątkiem MTX;

SELECT-COMPARE (publikacja Fleischmann 2019) [58]

- ⊗ zaprzestanie stosowania opiatów oraz tradycyjnych, doustnych preparatów medycyny chińskiej w czasie co najmniej 1 tygodnia lub co najmniej 4 tygodni przed zastosowaniem pierwszej dawki badanego leku;
- ⊗ negatywny wynik testu ciążowego oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ wcześniejsza ekspozycja na inhibitory JAK;
- ⊗ chorzy z jakąkolwiek ekspozycją na adalimumab lub chorzy, którzy byli leczeni inną terapią bDMARD przez ≥ 3 miesiące, z niewystarczającą odpowiedzią (brak skuteczności) na leczenie bDMARD;
- ⊗ leczenie kortykosteroidami (stosowanymi dostawowo, domięśniowo, dożylnie, do torebki stawowej, do pochewki ścięgna itp.) w ciągu 8 tygodni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku;
- ⊗ stwierdzenie w wywiadzie jakiegokolwiek rodzaju zapalenia stawów o początku choroby przed 17. rokiem życia lub obecne rozpoznanie choroby zapalnej stawów innej niż RZS;
- ⊗ stosowanie innych leków znajdujących się w trakcie badań, w ciągu 30 dni lub pięciu okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub obecne stosowanie innych badanych leków;
- ⊗ kobiety w ciąży, karmiące piersią lub rozważające zajście w ciążę podczas badania lub w trakcie 150 dni po zażyciu ostatniej dawki badanego leku podawanego podskórnie i 30 dni dla leku podawanego doustnie;
- ⊗ aktywne, przewlekłe lub nawracające zakażenia inwazyjne (np. listerioza i histoplazmoza) i zakażenia wirusowe (w tym m.in. wirus zapalenia wątroby typu B lub C, wirus półpaśca, opryszczki pospolitej lub ludzki wirus niedoboru odporności);
- ⊗ obecność aktywnej lub utajonej gruźlicy, która nie jest odpowiednio leczona;
- ⊗ stosowanie silnych inhibitorów cytochromu P450 (CYP) 3A lub silnych induktorów CYP3A;
- ⊗ przyjęcie jakiegokolwiek żywej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub konieczność zastosowania żywej szczepionki podczas udziału w badaniu, w tym co najmniej 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki doustnie podanego leku i co najmniej 70 dni po ostatniej dawce podskórnie podanego badanego leku;
- ⊗ stwierdzone w wywiadzie występowanie jakiegokolwiek nowotworu złośliwego, z wyjątkiem skutecznie leczonego nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry lub zlokalizowanego raka *in situ* szyjki macicy;
- ⊗ nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ciągu ostatnich 6 miesięcy (ocena przez badacza);
- ⊗ stwierdzona w wywiadzie perforacja przewodu pokarmowego (inna niż zapalenie wyrostka robaczkowego lub uraz przenikający), zapalenie uchyłków lub zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego;
- ⊗ schorzenia, które mogą zakłócać wchłanianie leku, czy udział chorego w badaniu;
- ⊗ choroby demielinizacyjne stwierdzone w wywiadzie np. stwardnienie rozsiane;
- ⊗ biorca przeszczepu narządu w przeszłości;
- ⊗ aktywne zakażenia wymagające leczenia pozajelitowymi lekami przeciwwirusowymi w ciągu 30 dni lub doustnymi lekami przeciwwirusowymi w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;
- ⊗ wcześniejsze występowanie reakcji alergicznych lub znacząca wrażliwość na składniki badanego leku (lub ich substancji pomocniczych) i/lub inne produkty z tej samej klasy;
- ⊗ niespełnienie wymagań dot. kryteriów badań laboratoryjnych przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;
- ⊗ wcześniejsze wystąpienie jednego ze schorzeń sercowo-naczyniowych;
- ⊗ klinicznie istotne nieprawidłowości w zapisie EKG.

Dane demograficzne

| Parametr | Grupa badana (ADA+MTX) | Grupa kontrolna (UPA+MTX) | Grupa kontrolna (PLC+MTX) |
|---|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Liczba chorych | 327 | 651 | 651 |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 54 (12) | 54 (12) | 54 (12) |
| Mężczyźni, n (%) | 68 (20,8) | 130 (20,0) | 139 (21,4) |
| Czas trwania choroby od momentu diagnozy, średnia (SD) [lata] | 8 (8) | 8 (8) | 8 (8) |
| Dodatni wynik RF i/lub anty-CCP, n (%) | 288 (88,1) | 566 (86,9) | 571 (87,7) |

| SELECT-COMPARE (publikacja Fleischmann 2019) [58] | | | | |
|--|-----------------------------------|------------|------------|------------|
| Ocena radiologiczna mTSS, średnia (SD) | Ogółem | 35 (47) | 34 (50) | 36 (52) |
| | Wskaźnik nadżerek | 15 (23) | 17 (26) | 17 (27) |
| | Wskaźnik zwężenia szpar stawowych | 19 (26) | 18 (25) | 19 (26) |
| Wskaźnik SJC (0-66), średnia (SD) | | 16 (9) | 17 (10) | 16 (9) |
| Wskaźnik TJC (0-68), średnia (SD) | | 26 (15) | 26 (15) | 26 (14) |
| Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza, średnia (SD) [mm VAS] | | 65 (18) | 66 (17) | 66 (18) |
| Ogólna ocena choroby według chorego, średnia (SD) [mm VAS] | | 66 (21) | 64 (22) | 64 (21) |
| Ocena bólu według chorego, średnia (SD) [mm VAS] | | 66 (21) | 66 (21) | 65 (21) |
| Wskaźnik HAQ-DI, średnia (SD) | | 1,6 (0,6) | 1,6 (0,6) | 1,6 (0,6) |
| Stężenie hsCRP, średnia (SD) [mg/l] | | 20 (22) | 18 (22) | 18 (22) |
| Wskaźnik DAS28-CRP, średnia (SD) | | 5,9 (1,0) | 5,8 (1,0) | 5,8 (0,9) |
| Wskaźnik DAS28-ESR, średnia (SD) | | 6,5 (1,0) | 6,4 (1,0) | 6,5 (1,0) |
| Wskaźnik CDAl, średnia (SD) | | 40 (13) | 40 (13) | 40 (13) |
| Wcześniejsza ekspozycja na csDMARD, n (%) | | 34 (10,4) | 54 (8,3) | 63 (9,7) |
| Stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, n (%) | | 202 (61,8) | 388 (59,6) | 392 (60,0) |
| Dawka doustnych glikokortykosteroidów stosowanych w czasie badania, średnia (SD) [mg] | | 6,5 (2,4) | 6,2 (2,3) | 6,3 (2,4) |
| Dawka MTX stosowanego w czasie badania, średnia (SD) [mg/tydzień] | | 17,1 (3,8) | 17,0 (4,2) | 16,8 (3,8) |
| Czas trwania sztywności porannej, średnia (SD) [min] | | 146 (185) | 142 (188) | 142 (170) |
| Wynik FACIT-F, średnia (SD) | | 26 (11) | 27 (11) | 27 (11) |
| Wynik w kwestionariuszu SF-36, średnia (SD) | | 32 (7) | 33 (7) | 33 (7) |
| INTERWENCJA | | | | |
| <p>Interwencja badana (ADA): adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień.</p> <p>Interwencja kontrolna (UPA): upadacytynib w dawce 15 mg raz dziennie.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo.</p> <p>W 14., 18. i 22. tygodniu chorzy bez poprawy w zakresie liczby opuchniętych i bolesnych stawów, wynoszącej ≥20% względem wartości z początku badania, zmieniali terapię z PLC na UPA, z UPA na ADA i z ADA na UPA.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy kontynuowali stosowanie MTX doustnie lub pozajelitowo, w stabilnej dawce (15 do 25 mg/tydzień lub ≥10 mg/tydzień w przypadku chorych nietolerujących MTX w dawce ≥12,5 mg/tydzień) przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, przy czym redukcja dawki była dozwolone wyłącznie ze względów bezpieczeństwa. Chorzy kontynuowali także terapię niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi,</p> | | | | |

| SELECT-COMPARE (publikacja Fleischmann 2019) [58] |
|--|
| paracetamolem lub sterydami doustnymi (dawki równoważne ≤10 mg prednizonu lub odpowiednika/dzień) w stabilnych dawkach. |
| PUNKTY KOŃCOWE |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12 tyg.; ⊗ wskaźnik DAS28 (kliniczna remisja choroby, niska aktywność choroby) w czasie 12 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego względem badań dla TOC; ⊗ punkty końcowe analizowane w grupie UPA+MTX; ⊗ profil bezpieczeństwa – z uwagi na okres obserwacji odmienny od okesu obserwacji analizowanego w badaniach dla TOC. |

7.4.4.8. Badanie STAR

| Badanie STAR (publikacja Furst 2003) [59] |
|--|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Opis metody randomizacji: nie;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie, podano jedynie informację, iż PLC podawano chorym zgodnie ze schematem podawania TOC;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie z badania utracono 58 (9,1%) z 636 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z grupy ADA+csDMARD utracono 28 (8,8%) z 318 chorych, w tym 9 (2,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (1,6%) chorych z powodu braku skuteczności terapii i 14 (4,4%) chorych z innych powodów; ⊗ z grupy PLC+csDMARD utracono 30 (9,4%) z 318 chorych, 8 (2,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 14 (4,4%) chorych z powodu braku skuteczności terapii i 8 (2,5%) chorych z innych powodów; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak opisu metody zaślepienia oraz randomizacji);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak,</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ tak – analiza skuteczności (wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i poddani byli co najmniej jednej ocenie skuteczności); ⊗ nie – analiza bezpieczeństwa (wszyscy chorzy zrandomizowani do badania); <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Abbott Laboratories;</p> <p>Liczba ośrodków: 69 (USA, Kanada);</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło bezpieczeństwo. Dobrana próba 300 chorych miała wykazać częstość występowania zdarzeń niepożądanych na poziomie 1% lub mniej z 95% pewnością. Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>;</p> |
| POPULACJA |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥18. roku życia; ⊗ rozpoznanie RZS (spełnianie kryteriów rozpoznania RZS według ACR z 1987 roku przez przynajmniej 3 miesiące); |

| Badanie STAR (publikacja Furst 2003) [59] | | |
|--|----------------------------|-------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ⊕ aktywna postać choroby podczas wizyty kwalifikacyjnej i w chwili rozpoczęcia badania (co najmniej 6 obrzękniętych stawów i co najmniej 9 bolesnych stawów (z wyłączeniem stawów międzypaliczkowych dalszych). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ kryteria zastosowane w badaniach klinicznych dotyczących innych biologicznych DMARDs stosowanych w leczeniu RZS; ⊕ wcześniejsza terapii anty-CD4 lub biologicznymi DMARDs (np. anty-TNF lub antagonistą receptora interleukiny-1); ⊕ czynne zapalenie stawów inne niż RZS w wywiadzie; ⊕ czynna listerioza lub mykobakterioza w wywiadzie; ⊕ poważne zakażenie (np. wymagające hospitalizacji, leczenia antybiotykami podawanymi dożylnie w okresie 30 dni przed wizytą kwalifikującą, leczenia antybiotykami podawanymi doustnie w okresie 14 dni przed wizytą kwalifikującą); ⊕ wszelkie inne niekontrolowane schorzenia. | | |
| Dane demograficzne | | |
| Parametr | Grupa badana (ADA+csDMARD) | Grupa kontrolna (PLC+csDMARD) |
| Liczba chorych | 318 | 318 |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 55,0 (12,8) | 55,8 (12,4) |
| Mężczyźni, n (%) | 65 (20,4) | 66 (20,8) |
| Rasa biała, n (%) | 283 (89,0) | 273 (85,8) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 9,3 (8,8) | 11,5 (9,7) |
| Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) [0-68] | 27,3 (13,0) | 27,6 (13,8) |
| Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) [0-66] | 20,9 (11,0) | 21,3 (11,2) |
| Ocena bólu według chorego, średnia (SD) [VAS 0-100 mm] | 55,1 (22,5) | 55,6 (22,5) |
| Ogólna ocena aktywności choroby podana przez chorego, średnia (SD) [VAS 0-100 mm] | 53,9 (22,3) | 52,9 (22,0) |
| Ogólna ocena aktywności choroby podana przez lekarza, średnia (SD) [VAS 0-100 mm] | 59,9 (16,6) | 59,6 (16,3) |
| Wskaźnik HAQ-DI, średnia (SD) [0-3] | 1,37 (0,62) | 1,43 (0,60) |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl] | 1,5 (2,0) | 1,5 (1,9) |
| Dodatni wynik RF (RF>40j./ml), n (%) | 201 (63,2) | 198 (62,3) |
| Liczba uprzednio stosowanych csDMARD, n (%) | 0 | 26 (8,2) |
| | 1 | 110 (34,6) |
| | 2 | 81 (25,5) |
| | 3 | 52 (16,4) |
| | ≥ 4 | 49 (15,4) |
| Pozytywny wynik w próbie tuberkulinowej, n (%) [^] | 7 (2,2) | 4 (1,3) |
| Obecność zwapniałego ziarniniaka w płucach, n (%) | 51 (16,0) | 55 (17,3) |
| Blizny na opłucnej, n (%) | 34 (10,7) | 44 (13,8) |
| Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl] | 13,1 (1,4) | 13,0 (1,4) |

| Badanie STAR (publikacja Furst 2003) [59] | | | |
|--|--|--------------|--------------|
| Hematokryt, średnia (SD) [%] | | 38,8 (3,9) | 38,9 (3,8) |
| Liczba erytrocytów, średnia (SD) [$\times 10^6/\mu\text{l}$] | | 4,4 (0,4) | 4,4 (0,5) |
| Liczba leukocytów, średnia (SD) [$\times 10^3/\mu\text{l}$] | | 8,4 (2,7) | 8,4 (2,6) |
| Liczba neutrofilii, średnia (SD) [$\times 10^3/\mu\text{l}$] | | 6,0 (2,5) | 6,0 (2,4) |
| Liczba limfocytów, średnia (SD) [$\times 10^3/\mu\text{l}$] | | 1,8 (0,8) | 1,8 (0,6) |
| Liczba monocytów, średnia (SD) [$\times 10^3/\mu\text{l}$] | | 0,4 (0,2) | 0,4 (0,2) |
| Liczba eozynofili, średnia (SD) [$\times 10^3/\mu\text{l}$] | | 0,2 (0,1) | 0,2 (0,1) |
| Liczba bazofili, średnia (SD) [$\times 10^3/\mu\text{l}$] | | 0,1 (0,0) | 0,1 (0,0) |
| Liczba płytek krwi, średnia (SD) [$\times 10^3/\mu\text{l}$] | | 297,4 (89,1) | 305,1 (90,8) |
| Leczenie wspomagające | | | |
| Liczba csDMARD | Średnia (SD) | 1,1 | 1,2 |
| | 0, n (%) | 57 (17,9) | 48 (15,1) |
| | 1, n (%) | 184 (57,9) | 172 (54,1) |
| | ≥ 1 , n (%) | 261 (82,1) | 270 (84,9) |
| | 2, n (%) | 66 (20,8) | 84 (26,4) |
| | ≥ 3 , n (%) | 11 (3,5) | 14 (4,4) |
| Najczęściej stosowane csDMARD, n (%) | MTX | 178 (56,0) | 199 (62,6) |
| | Leki przeciwmalaryczne^^ | 75 (23,6) | 82 (25,8) |
| | Leflunomid | 42 (13,2) | 46 (14,5) |
| | Sulfasalazyna | 29 (9,1) | 33 (10,4) |
| | Preparaty złota | 19 (6,0) | 18 (5,7) |
| Najczęściej stosowane csDMARD w monoterapii, n (%) | MTX | 114 (35,8) | 115 (36,2) |
| | Leflunomid | 25 (7,9) | 24 (7,5) |
| | Leki przeciwmalaryczne | 23 (7,2) | 17 (5,4) |
| | Sulfasalazyna | 12 (3,8) | 8 (2,5) |
| | Preparaty złota podawane pozajelitowo | 8 (2,5) | 5 (1,6) |
| Najczęściej stosowane csDMARD w terapii skojarzonej, n (%) | MTX + leki przeciwmalaryczne | 32 (10,1) | 44 (13,8) |
| | MTX + leflunomid | 8 (2,5) | 13 (4,1) |
| | MTX + leki przeciwmalaryczne + sulfasalazyna | 7 (2,2) | 5 (1,6) |
| | MTX + preparaty złota | 6 (1,9) | 4 (1,3) |
| | MTX + sulfasalazyna | 5 (1,6) | 11 (3,5) |
| Leczenie wspomagające, n (%) | GKS | 162 (50,9) | 173 (54,4) |
| | NLPZ | 198 (62,3) | 203 (63,8) |
| INTERWENCJA | | | |

Badanie STAR (publikacja Furst 2003) [59]

Interwencja badana: ADA w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie w postaci pojedynczego wstrzyknięcia (1,6ml) s.c. wykonywanego samodzielnie przez chorego.

Interwencja kontrolna: PLC podawane co 2 tygodnie w postaci pojedynczego wstrzyknięcia (1,6ml) s.c. wykonywanego samodzielnie przez chorego.

Leczenie wspomagające: Chorzy kontynuowali standardową terapię przeciwrumatyczną dozwolonymi w badaniu lekami w stałych dawkach. W ramach standardowej terapii reumatycznej podawano: tradycyjne DMARDs (dozwolone w badaniu: chlorochina, hydroksychlorochina, leflunomid, MTX, preparaty złota podawane pozajelitowo, preparaty złota podawane doustnie, sulfasalazyna lub dowolna ich kombinacja), GKS w niskich dawkach (równoważna dawka prednizonu ≤ 10 mg/dzień), NLPZ i/lub leki przeciwbólowe. Dawki terapii wspomagających musiały pozostawać stałe na co najmniej 28 dni przed odsiewem.

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wspomagającym dozwolone było zmniejszenie dawki csDMARD, GKS, NLPZ lub leków przeciwbólowych.

Chorym, u których nie wykazano co najmniej odpowiedzi ACR20 w tygodniu 12. lub na następującej po nim wizycie oceniającej dozwolono na pojedyncze zwiększenie dawki stosowanego csDMARD i/lub GKS (równoważna dawka prednizonu ≤ 10 mg/dzień) lub na leczenie innym csDMARD.

W celu odzwierciedlenia obecnie stosowanej praktyki klinicznej w trakcie trzech pierwszych miesięcy badania dozwolone było podanie 3 dostawowych wstrzyknięć GKS, przy czym ostrzyknięte stawy nie były poddawane badaniom oceniającym stawów w ciągu 28 dni od wstrzyknięcia.

PUNKTY KOŃCOWE

- ⊕ ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 24 tyg.;
- ⊕ profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ punkty końcowe dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego względem badań dla TOC.

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

^^chlorochina lub hydroksychlorochina

7.4.4.9. Badanie Weinblatt 2015

| Badanie <i>Weinblatt</i> 2015 [65] |
|--|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo i aktywną kontrolą, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>(z uwagi na kryterium interwencji i komparatora, do analizy włączono wyłącznie grupy chorych otrzymujących ADA+MTX oraz PLC+MTX)</p> <p>Opis metody randomizacji: nie, podano jedynie informację, iż chorych przydzielono po równo do 7 grup ze stratyfikacją pod względem pochodzenia etnicznego (populacja japońska mieszkająca w Japonii vs pozostali chorzy);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak opisu;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 47 (11,2%) z 418 zrandomizowanych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ grupa CLZ 25 mg+MTX: utracono 2 (3,4%) z 59 osób: w tym 1 (1,7%) z powodu żądania chorego (ponadto jeden chory zrandomizowany do grupy otrzymującej CLZ 25mg + MTX ukończył pierwsze 12 tygodni, ale nie otrzymał badanego leku – nie ukończył 24 tygodni badania i nie został sklasyfikowany jako chory, który przerwał terapii); ⊕ grupa CLZ 100 mg+MTX: utracono 6 (10,0%) z 60 osób: w tym 3 (5,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (3,3%) z powodu wycofania zgody chorego oraz 1 (1,7%) z powodu braku skuteczności terapii. Dodatkowo 2 (3,3%) chorych otrzymało terapię ratunkową; ⊕ grupa CLZ 200 mg+MTX: utracono 5 (8,3%) z 60 osób: w tym 4 (6,7%) przerwało terapię – 3 (5,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,7%) z powodu wycofania zgody chorego (ponadto jeden chory zrandomizowany do grupy otrzymującej CLZ 200mg + MTX ukończył pierwsze 12 tygodni, ale nie otrzymał badanego leku – nie ukończył 24 tygodni badania i nie został sklasyfikowany jako chory, który przerwał terapii); ⊕ grupa CLZ 100 mg+PLC: utracono 8 (13,3%) z 60 osób: w tym 4 (6,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (5,0%) z powodu wycofania zgody chorego oraz 1 (1,7%) z innego powodu. Dodatkowo 1 (1,7%) chory otrzymało terapię ratunkową; ⊕ grupa CLZ 200 mg+PLC: utracono 7 (11,9%) z 59 osób: w tym 4 (6,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (5,1%) z powodu braku efektywności terapii. Dodatkowo 2 (3,4%) chorych otrzymało terapię ratunkową; ⊕ grupa ADA 40 mg +PLC: utracono 5 (8,5%) z 59 osób: w tym: 3 (5,1%) z powodu braku skuteczności terapii, 1 (20,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 1 (20,0%) z innego powodu. Dodatkowo 3 (5,1%) chorych otrzymało terapię ratunkową; ⊕ PLC+MTX: utracono 14 (23,0%) z 61 osób: w tym 12 (19,7%) z powodu braku skuteczności terapii, 2 (3,3%) z powodu wycofania zgody chorego. Dodatkowo 8 (13,1%) chorych otrzymało terapię ratunkową; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak opisu metody zaślepienia oraz randomizacji);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie, wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (populacja mITT);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Bristol-Myers Squibb;</p> <p>Liczba ośrodków: 115 (19 krajów w tym: USA, Kanada, Argentyna, Brazylia, Meksyk, Holandia, Belgia, Francja, Włochy, Niemcy, Czechy, Hiszpania, Węgry, RPA, Rosja, Polska, Korea Południowa, Tajwan i Japonia);</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p > 0,05$;</p> <p>Ocena bezpieczeństwa – statystyka opisowa.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>;</p> |
| POPULACJA |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wiek ≥ 18. roku życia; |

Badanie Weinblatt 2015 [65]

- ⊕ rozpoznanie RZS o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej, stwierdzonym według kryteriów ACR z 1987 roku lub EULAR 2010;
- ⊕ minimalny czas trwania choroby: 16 tygodni;
- ⊕ niewystarczająca odpowiedź na MTX;
- ⊕ ogólna klasa funkcjonalna ACR w zakresie 1-3, ≥ 6 obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych), ≥ 6 bolesnych stawów (na 68 ocenianych), zapalenie błony maziowej w przynajmniej 1 stawie dłoni lub nadgarstka, stężenie hsCRP $\geq 0,8$ mg/dl;
- ⊕ terapia MTX przez co najmniej 3 miesiące przy minimalnej dawce 15mg/tydzień (10mg było dozwolone tylko u chorych, którzy nie reagowali na dawkę ≥ 15 mg/tydzień, a dawka była zmniejszona z powodu toksyczności/nietolerancji); otrzymywana dawka musiała być stała przez okres 4 tygodni przed randomizacją;
- ⊕ odpowiedni czas od zakończenia przyjmowania innych leków DMARD (usunięcie leków z organizmu).

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ udokumentowane rozpoznanie MIZS;
- ⊕ wcześniejsze stosowanie innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu RZS;
- ⊕ leczenie kortykosteroidami domięśniowymi lub dostawowymi w ciągu 4 dni do randomizacji;
- ⊕ aktywne lub niedawne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe;
- ⊕ choroba autoimmunologiczna inna niż RZS;
- ⊕ objawowa uchyłkowość/zapalenie uchyłka, perforowane choroby uchyłkowe lub perforacja jelita cienkiego i/lub górnego odcinka przewodu pokarmowego;
- ⊕ ciężka, postępująca lub niekontrolowana inna ciężka jednostka chorobowa;
- ⊕ klinicznie znaczące zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, hematologiczne lub inne nieprawidłowości laboratoryjne;
- ⊕ podejrzenie gruźlicy, w tym kliniczne, radiograficzne lub laboratoryjne dowody na aktywnej gruźlicy lub aktywnej gruźlicy w wywiadzie w czasie ostatnich 3 lat, nawet jeśli została wyleczona.

Dane demograficzne

| Parametr | Grupa badana (ADA+ MTX) | Grupa kontrolna (PLC+MTX) | Grupa kontrolna (CLZ 25 mg+ MTX) |
|---|-------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Liczba chorych | 59 | 61 | 59 |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 52,8 (11,4) | 51,4 (11,0) | 47,4 (11,0) |
| Mężczyźni, n (%) | 11 (18,6) | 15 (24,6) | 13 (22,0) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 6,1 (7,5) | 6,4 (8,1) | 5,0 (5,6) |
| Rasa, n (%) | Biała | 47 (79,7) | 43 (70,5) |
| | Japończycy | 9 (15,2) | 9 (14,7) |
| | Afroamerykanie | 0 (0,0) | 5 (8,2) |
| | Inna | 2 (3,4) | 4 (6,6) |
| Liczba bolesnych stawów, n średnia (SD) [0-68] | 30,0 (16,10) | 28,5 (15,69) | 23,3 (14,76) |
| Liczba obrzękniętych stawów, n średnia (SD) [0-66] | 18,0 (11,14) | 18,3 (10,95) | 14,0 (9,70) |
| Ocena bólu według chorego, średnia (SD) [mm VAS] (0-100) | 72,1 (18,51) | 65,9 (18,68) | 63,7 (25,25) |
| Ogólna ocena choroby według chorego, średnia (SD) [mm VAS] (0-100) | 71,5 (18,32) | 64,4 (19,05) | 58,1 (25,33) |
| Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza, średnia (SD) [mm VAS] (0-100) | 66,3 (17,55) | 62,1 (14,10) | 58,9 (17,46) |

| Badanie Weinblatt 2015 [65] | | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Wskaźnik HAQ-DI, średnia (SD) | | 1,9 (0,64) | 1,6 (0,60) | 1,5 (0,78) |
| Stężenie hsCRP, średnia (SD), [mg/l] | | 29,6 (29,14) | 24,0 (19,95) | 23,0 (25,91) |
| Wskaźnik DAS28-CRP, średnia (SD) | | 6,3 (1,11) | 6,1 (0,91) | 5,7 (1,01) |
| Dodatni wynik RF, n (%) | | 48 (81,4) | 47 (77,0) | 47 (79,7) |
| Dawka MTX, średnia (SD) [mg/tydz.] | | 16,3 (4,1) | 17,5 (4,2) | 16,6 (3,1) |
| Parametr | Grupa kontrolna (CLZ 100 mg +MTX) | Grupa kontrolna (CLZ 200 mg +MTX) | Grupa kontrolna (CLZ 100 mg +PLC) | Grupa kontrolna (CLZ 200 mg+PLC) |
| Liczba chorych | 60 | 60 | 60 | 59 |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 49,9 (14,0) | 46,4 (11,9) | 55,0 (12,2) | 50,5 (12,5) |
| Mężczyźni, n (%) | 7 (11,7) | 11 (18,3) | 8 (13,3) | 10 (16,9) |
| Średnia długość trwania choroby, [lata] | 5,6 (6,1) | 6,0 (7,2) | 7,4 (6,8) | 5,0 (5,5) |
| Rasa, n (%) | Biała | 46 (76,7) | 50 (83,3) | 47 (78,3) |
| | Japończycy | 8 (13,3) | 8 (13,3) | 9 (15,0) |
| | Afroamerykanie | 2 (3,3) | 1 (1,7) | 2 (3,3) |
| | Inna | 4 (6,7) | 1 (1,7) | 2 (3,3) |
| Liczba bolesnych stawów, n średnia (SD) [0-68] | | 24,9 (16,30) | 25,2 (13,61) | 26,5 (14,96) |
| Liczba obrzękniętych stawów, n średnia (SD) [0-66] | | 15,0 (8,11) | 16,9 (10,37) | 15,9 (9,77) |
| Ocena bólu według chorego, średnia (SD) [mm VAS] (0-100) | | 59,8 (19,63) | 64,1 (21,52) | 64,1 (24,64) |
| Ogólna ocena choroby według chorego, średnia (SD) [mm VAS] (0-100) | | 61,6 (19,56) | 61,2 (23,06) | 62,5 (23,39) |
| Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza, średnia (SD) [mm VAS] (0-100) | | 60,2 (17,74) | 61,8 (16,85) | 63,8 (17,10) |
| Wskaźnik HAQ-DI, średnia (SD) | | 1,5 (0,75) | 1,4 (0,77) | 1,6 (0,70) |
| Stężenie hsCRP, średnia (SD), [mg/l] | | 22,0 (20,65) | 23,5 (20,12) | 25,4 (30,27) |
| Wskaźnik DAS28-CRP, średnia (SD) | | 5,8 (0,94) | 5,8 (0,90) | 5,9 (1,06) |
| Dodatni wynik RF, n (%) | | 45 (75,00) | 46 (76,70) | 51 (85,0) |
| Dawka MTX, średnia (SD) [mg/tydz.] | | 16,1 (4,4) | 16,7 (3,9) | 15,5 (3,5) |
| | | | | 16,3 (4,0) |

Badanie Weinblatt 2015 [65]

INTERWENCJA

Interwencja badana (ADA):

- ⊗ adalimumab s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie + metotreksat.

Interwencja kontrolna (PLC):

- ⊗ placebo + metotreksat.

Interwencja kontrolna (CLZ):

- ⊗ clazakizumab s.c. w dawce 25 mg co 4 tygodnie + metotreksat;
- ⊗ clazakizumab s.c. w dawce 100 mg co 4 tygodnie + metotreksat;
- ⊗ clazakizumab s.c. w dawce 200 mg co 4 tygodnie + metotreksat;
- ⊗ clazakizumab s.c. w dawce 100 mg co 4 tygodnie + placebo (monoterapia);
- ⊗ clazakizumab s.c. w dawce 200 mg co 4 tygodnie + placebo (monoterapia);

MTX u wszystkich chorych (z wyjątkiem grup w monoterapii) stosowano w dawkach ustalonych przed rozpoczęciem badania. Dozwolone było zmniejszenie dawki jedynie z uwagi na bezpieczeństwo terapii. U chorych z grup otrzymujących CLZ w monoterapii, stosowanie MTX przerywano w 1. dniu rozpoczęcia badania (zamiana na PLC).

Leczenie wspomagające:

U wszystkich chorych stosowano jednocześnie terapię kwasem foliowym, aby zminimalizować toksyczność MTX.

Dozwolone było stosowanie stałych, niskich dawek kortykosteroidów, przy czym dopuszczalne były zmiany dawki po 12 tygodniu do maksymalnej dopuszczalnej dawki 10mg/dzień odpowiednika prednizonu;

Leczenie ratunkowe:

Terapie ratunkowe były dozwolone po 12 tygodniu, z wyjątkiem 4 tygodni do oceny w 24. tygodniu. Stosowano pojedyncze podanie domięśniowe lub dostawowe kortykosteroidu lub terapie skojarzeniowe azatiopryny, sulfasalazyny, hydroksychlorochiny lub chlorochiny.

Chorzy u których nie stwierdzono poprawy o co najmniej 20% w ocenie liczby obrzękniętych oraz bolesnych stawów (pomimo stosowania terapii ratunkowej), kwalifikowano do leczenia niezaślepionego clazakizumabem s.c. w dawce 200 mg co 4 tygodnie + MTX (13.-24. tydzień).

Dozwolone było stosowanie NLPZ w stałej dawce, a dawkę można było zmienić dopiero po 12. tygodniu.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12, 16 i 24 tyg.;
- ⊗ wskaźnik DAS28 (kliniczna remisja choroby) w czasie 12 i 24 tyg.;
- ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

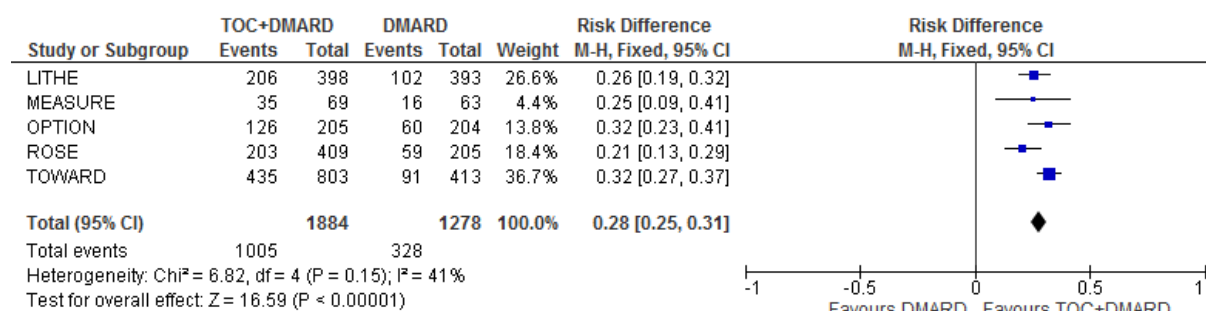
- ⊗ punkty końcowe dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego względem badań dla TOC;
- ⊗ punkty końcowe analizowane w grupach CLZ 25 mg +MTX, CLZ 100 mg + MTX, CLZ 200 mg + MTX. CLZ 100 mg + PLC, CLZ 200 mg +PLC.

7.5. Wykresy typu forest-plot

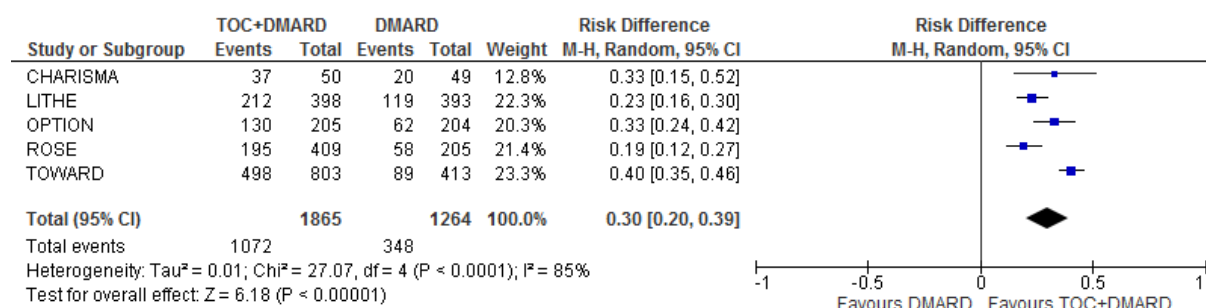
7.5.1. Skuteczność TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej

ACR20

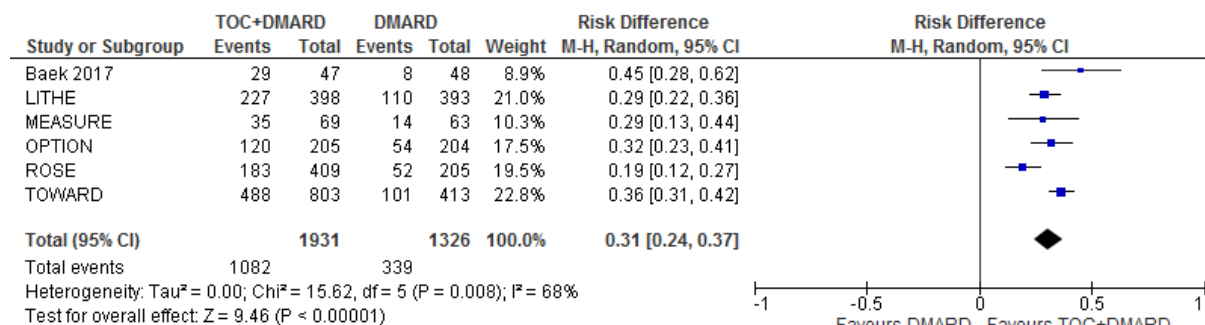
12 tygodni



16 tygodni

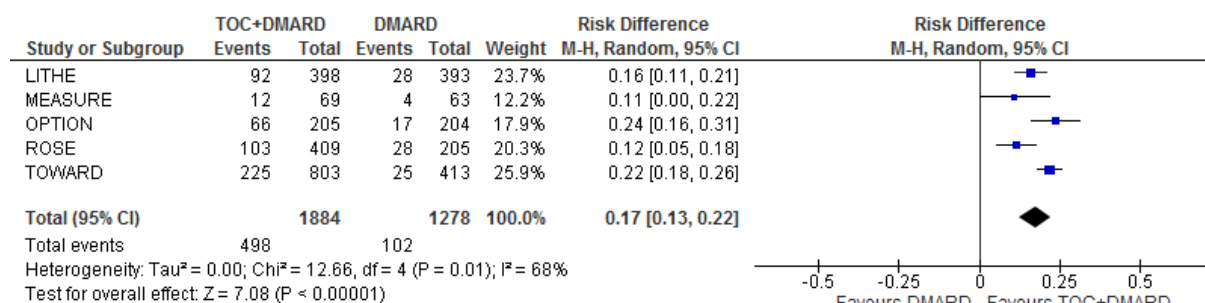


24 tygodnie

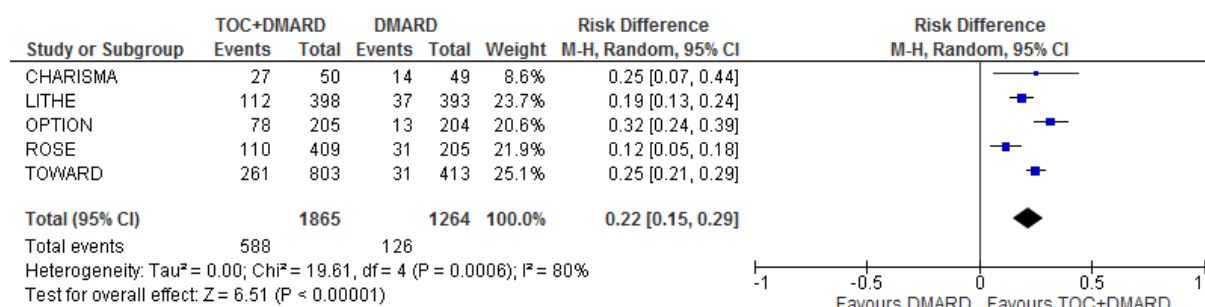


ACR50

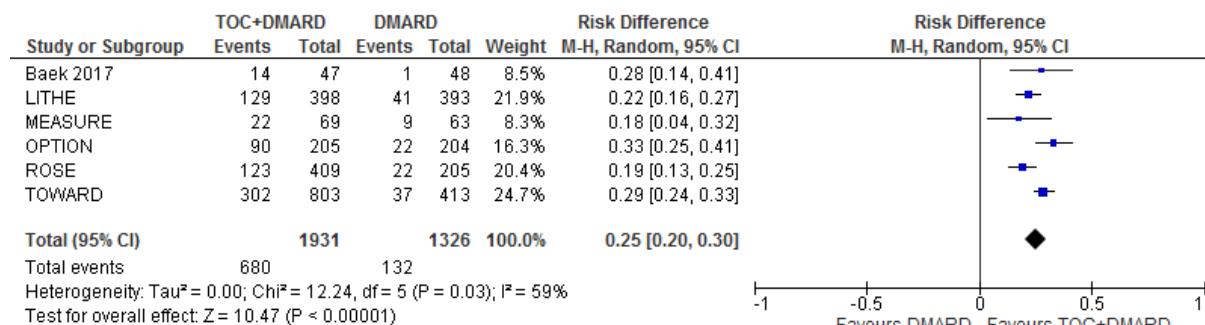
12 tygodni



16 tygodni

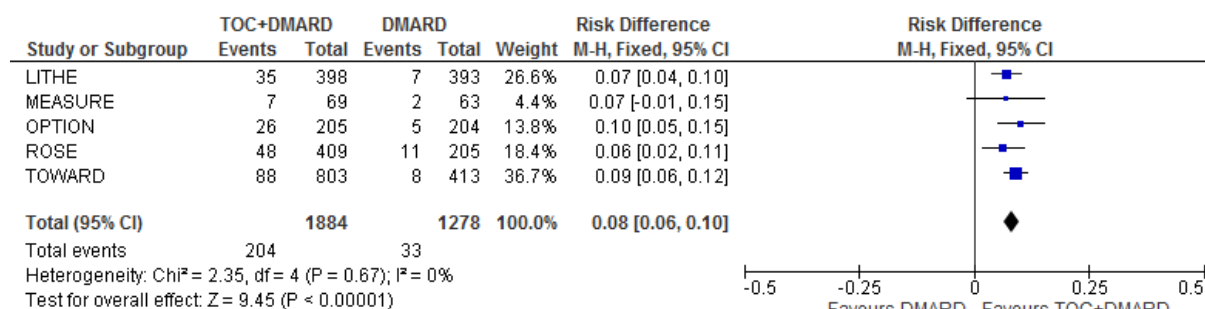


24 tygodnie

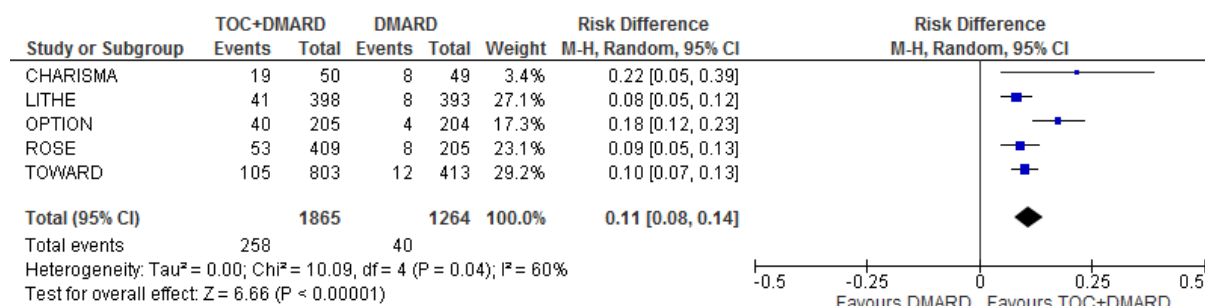


ACR70

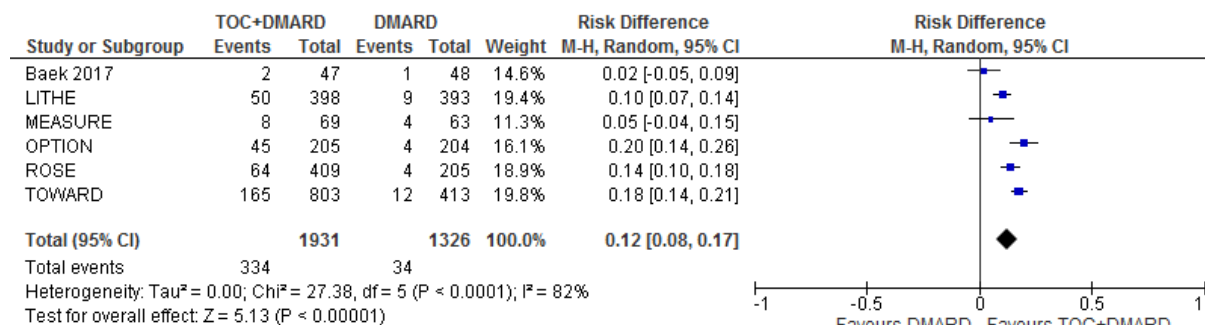
12 tygodni



16 tygodni

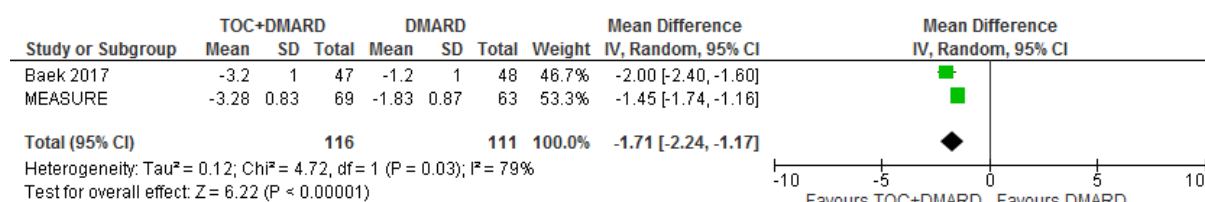


24 tygodnie



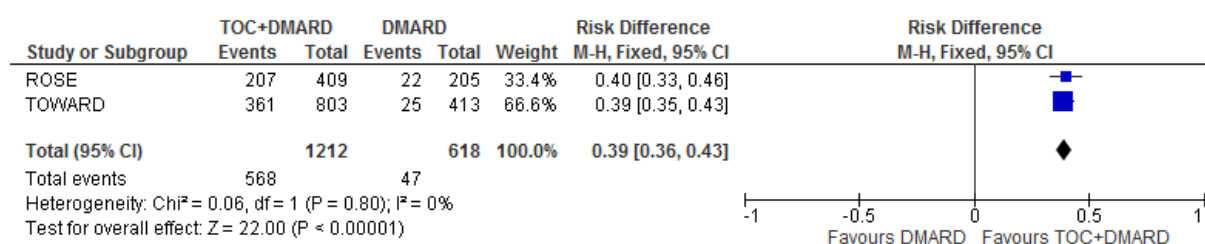
DAS28 (zmiana względem wartości początkowych)

24 tygodnie



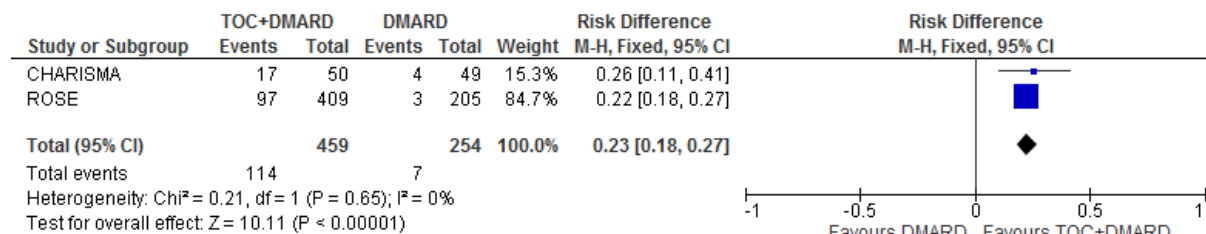
Niska aktywność RZS

24 tygodnie

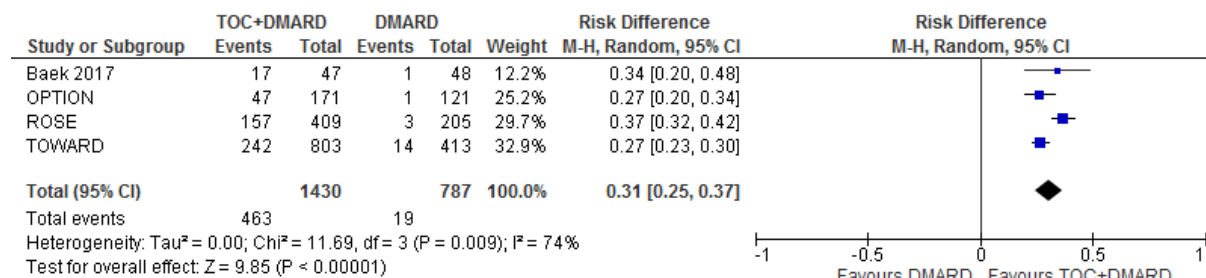


Remisja choroby

16 tygodni



24 tygodnie



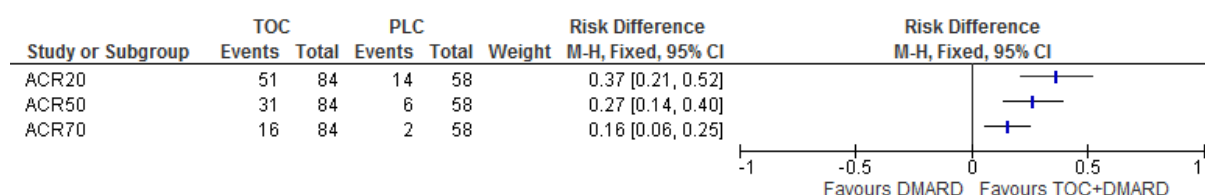
7.5.2. Skuteczność TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

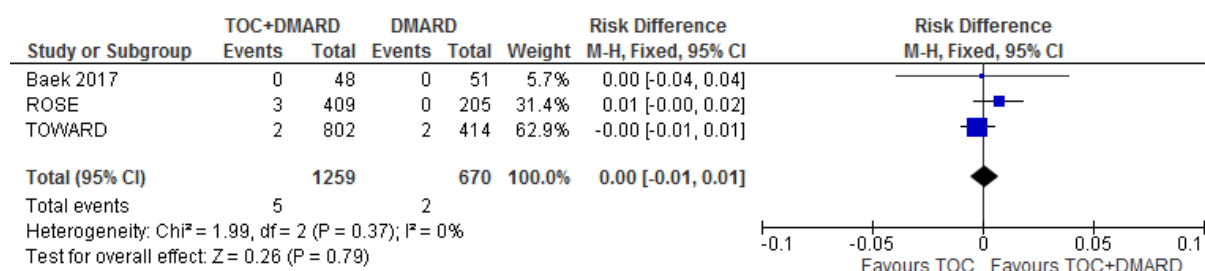
24 tygodnie



7.5.3. Bezpieczeństwo TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej

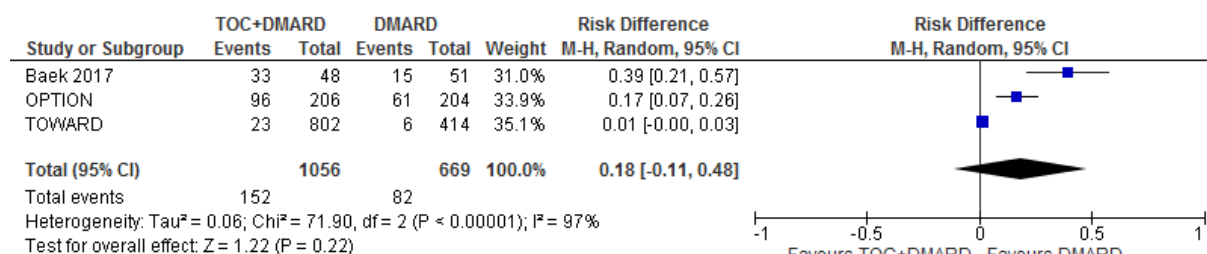
Zgony

24 tygodnie



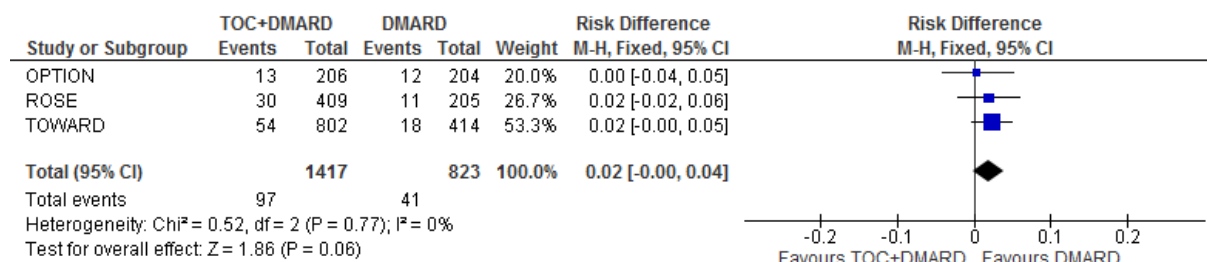
Zdarzenia niepożądane związane z lekiem ogółem

24 tygodnie



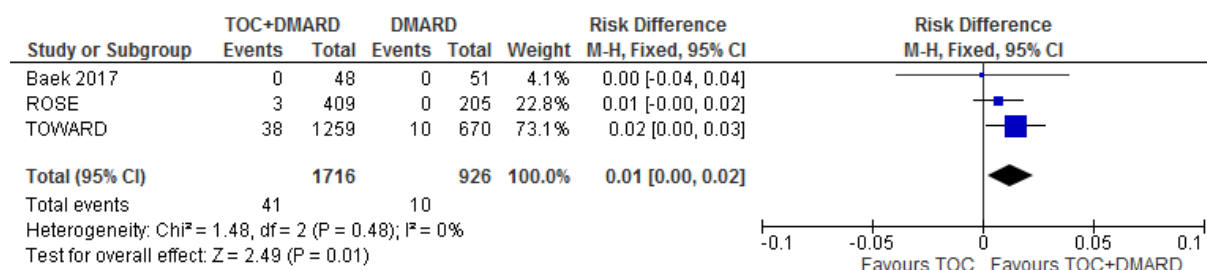
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

24 tygodnie



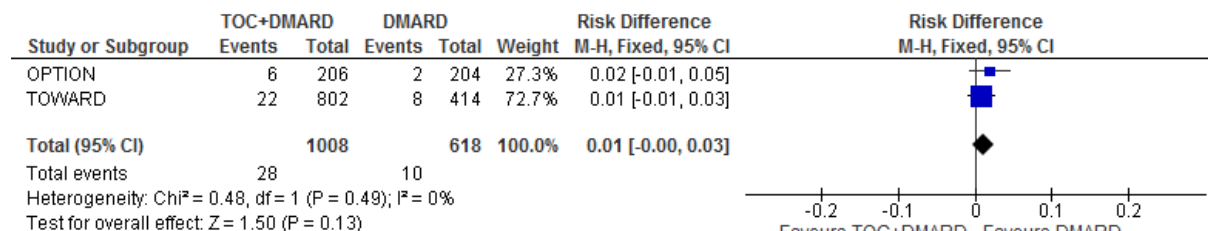
Ciężkie zakażenia ogółem

24 tygodnie



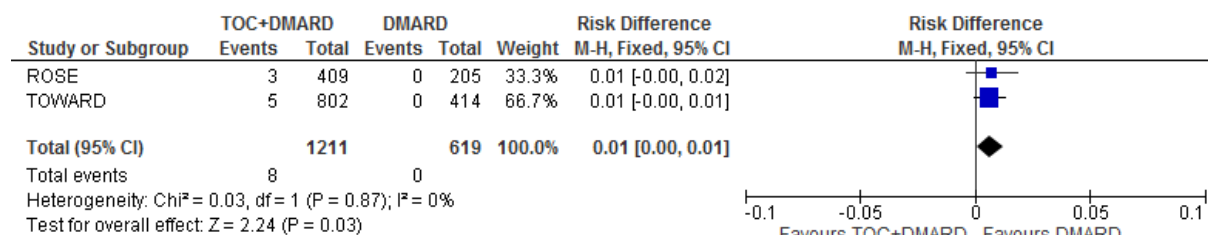
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem

24 tygodnie



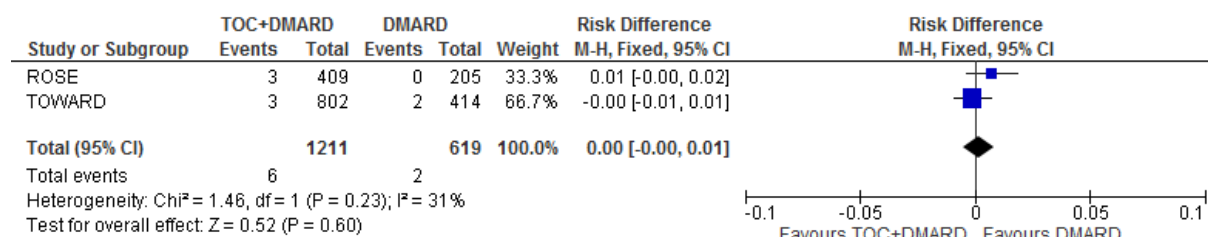
Ciężkie zapalenie tkanki łącznej

24 tygodnie



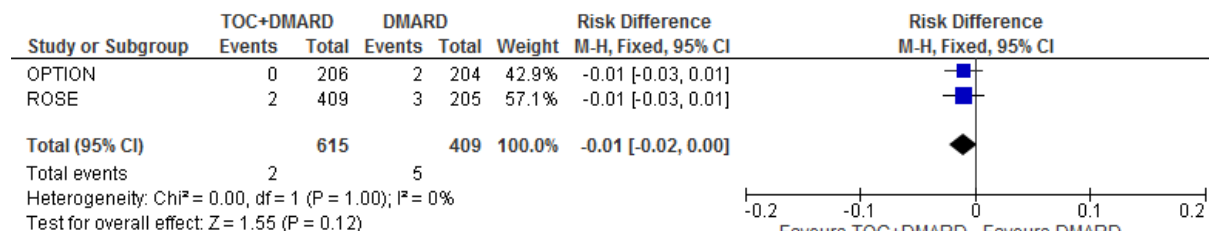
Ciężkie zapalenie płuc

24 tygodnie



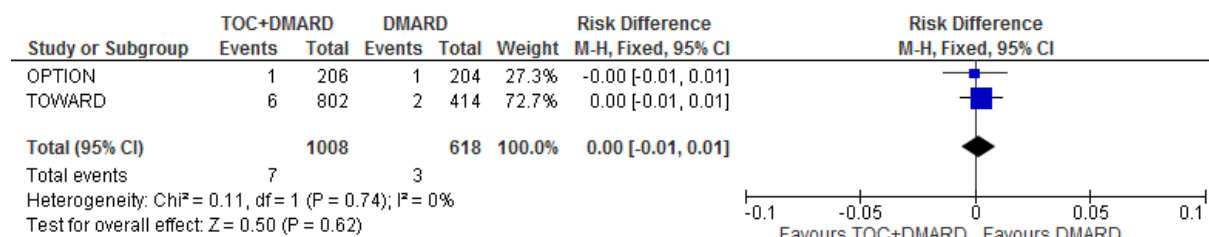
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem

24 tygodnie



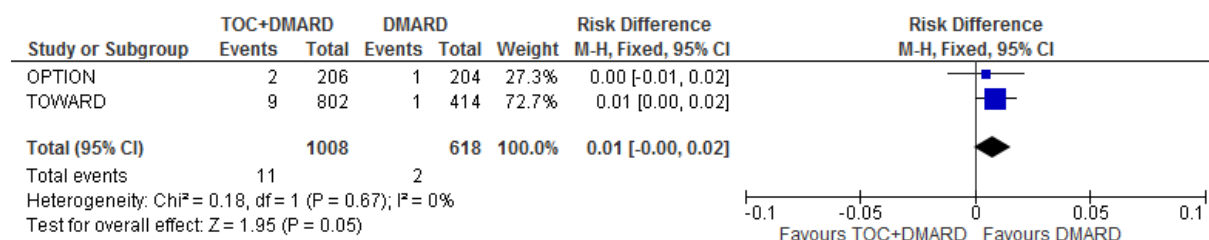
Zaburzenia układu nerwowego ogółem

24 tygodnie



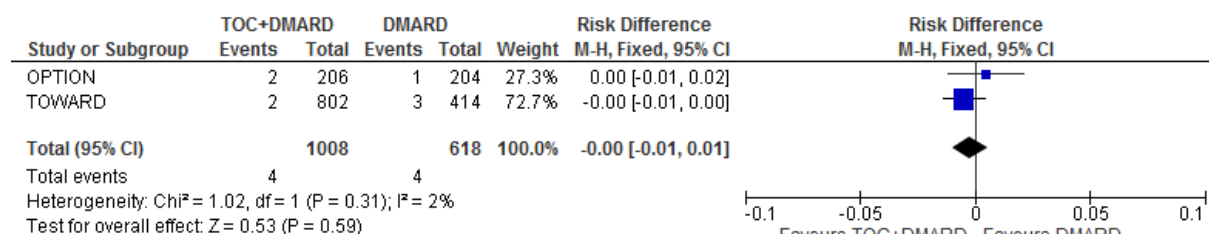
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem

24 tygodnie



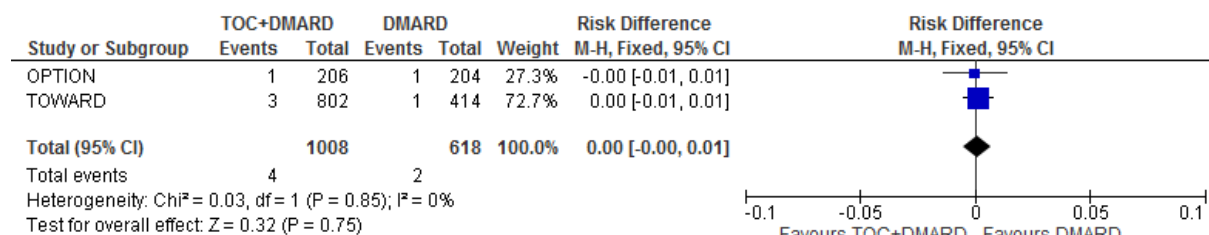
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe ogółem

24 tygodnie



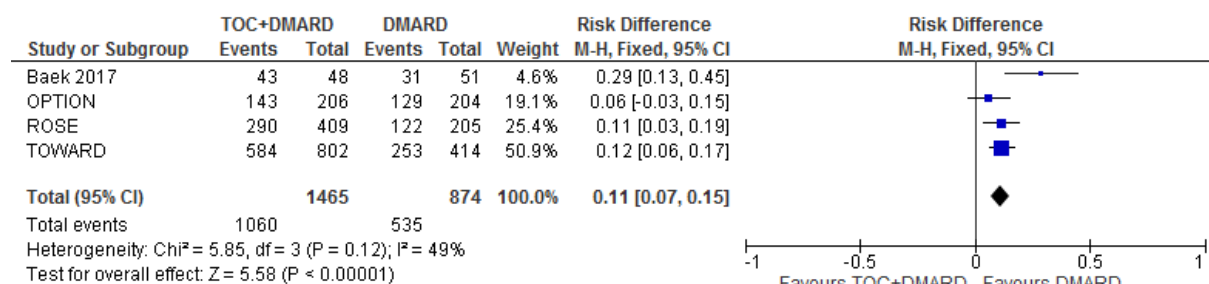
Zaburzenia serca ogółem

24 tygodnie



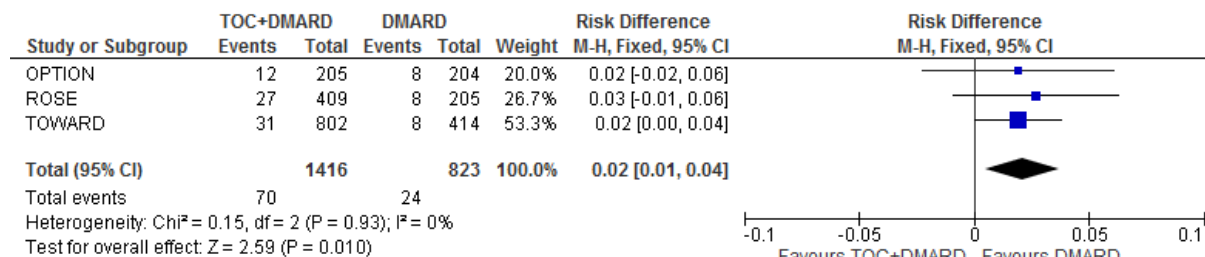
Zdarzenia niepożądane ogółem

24 tygodnie



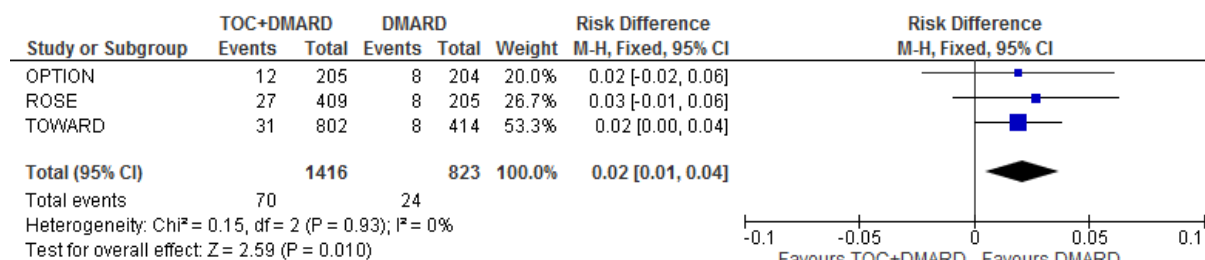
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania

24 tygodnie



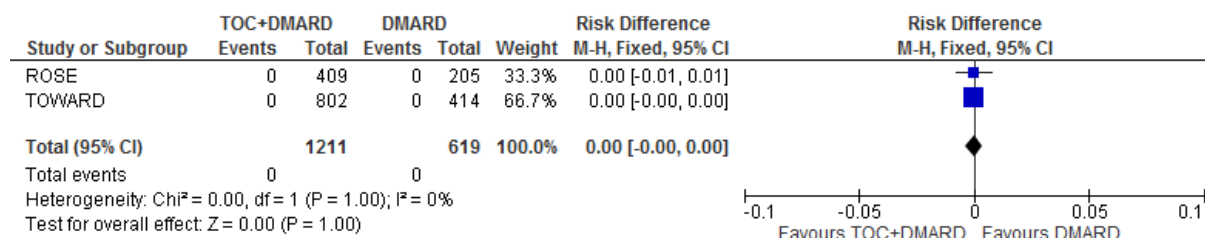
Zakażenia ogółem

24 tygodnie



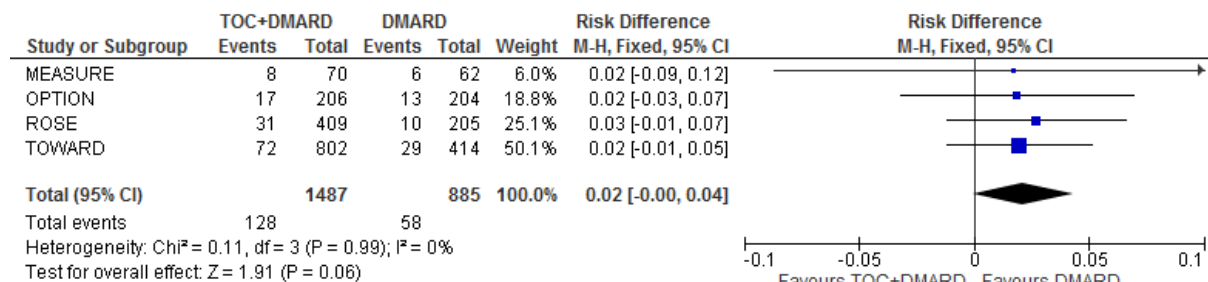
Gruźlica

24 tygodnie



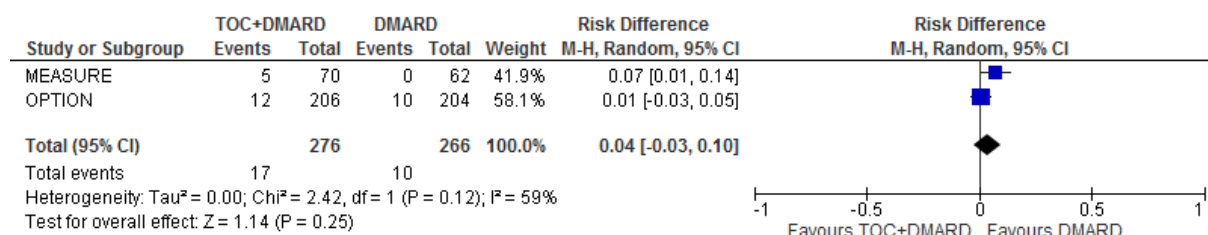
Zakażenie górnych dróg oddechowych

24 tygodnie



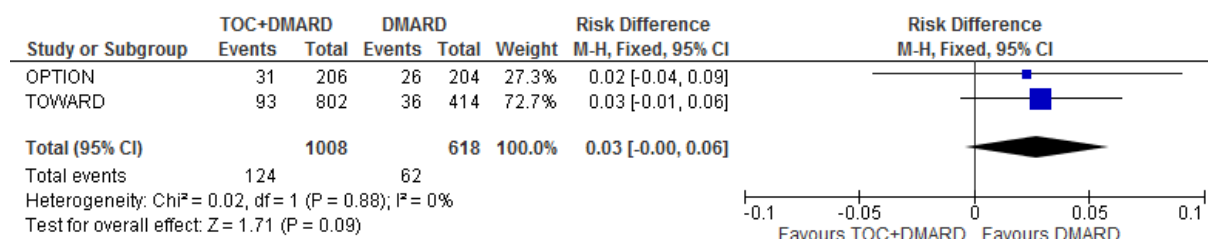
Zapalenie nosogardzieli

24 tygodnie



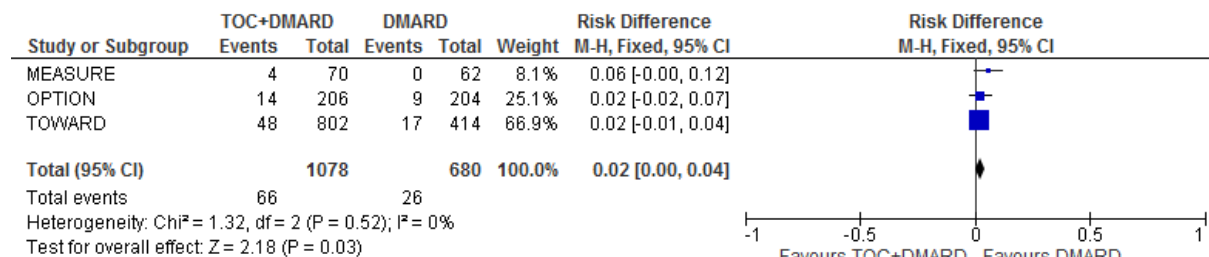
Zaburzenia układu nerwowego ogółem

24 tygodnie



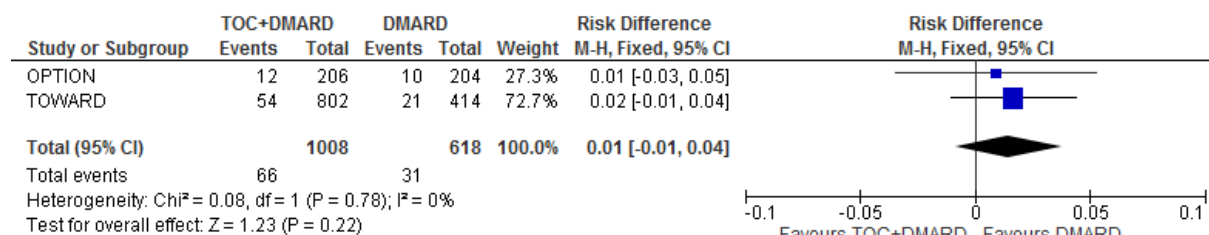
Ból głowy

24 tygodnie



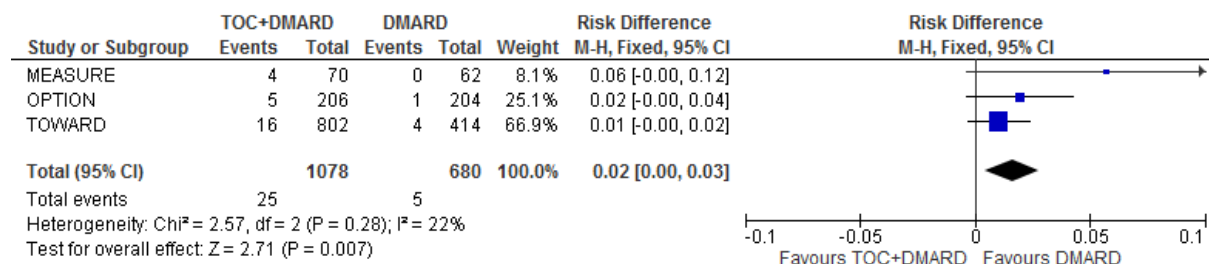
Zaburzenia naczyniowe ogółem

24 tygodnie



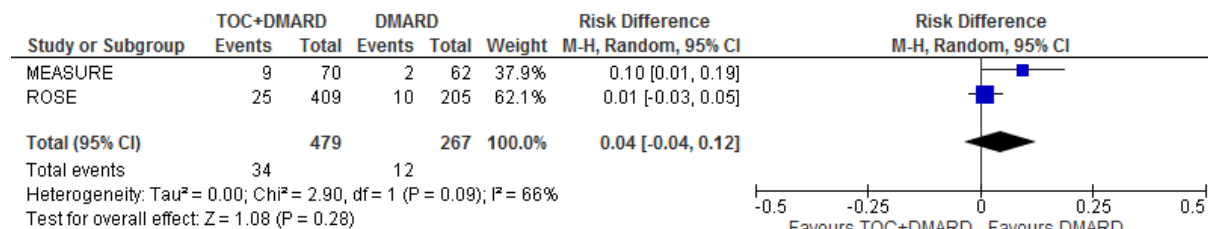
Owrzodzenia w jamie ustnej

24 tygodnie



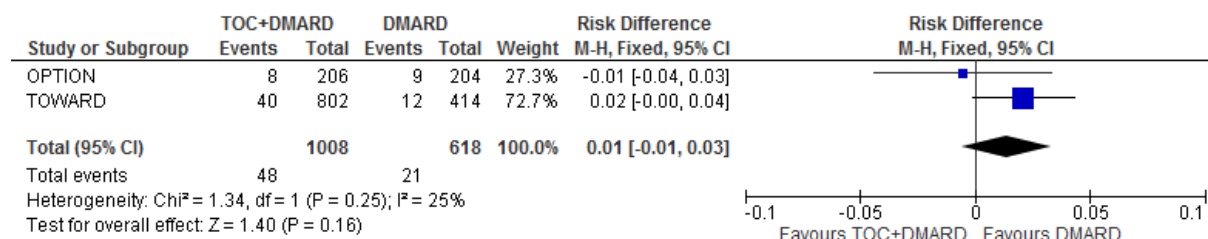
Biegunka

24 tygodnie



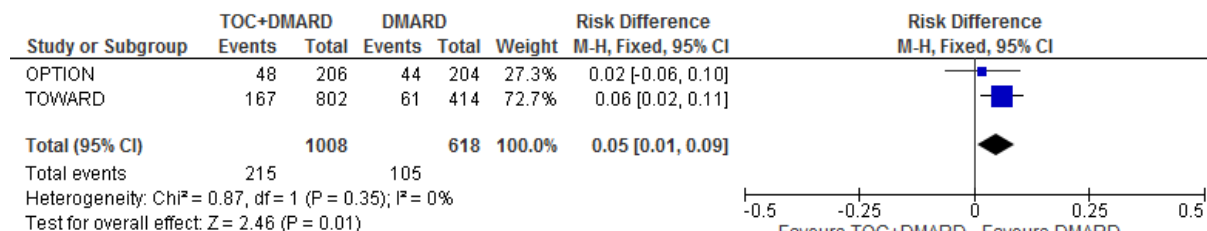
Nadciśnienie

24 tygodnie



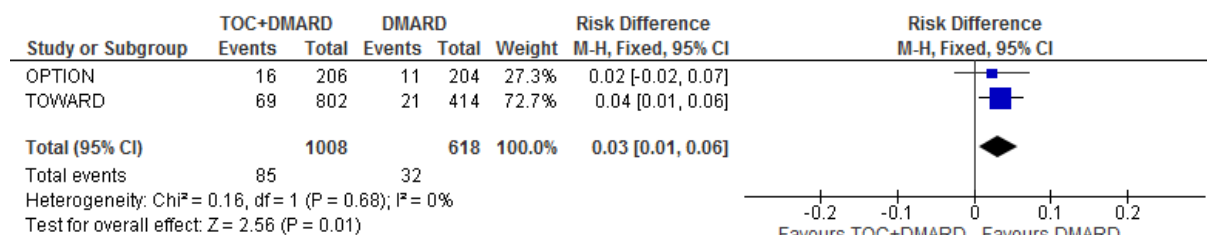
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem

24 tygodnie



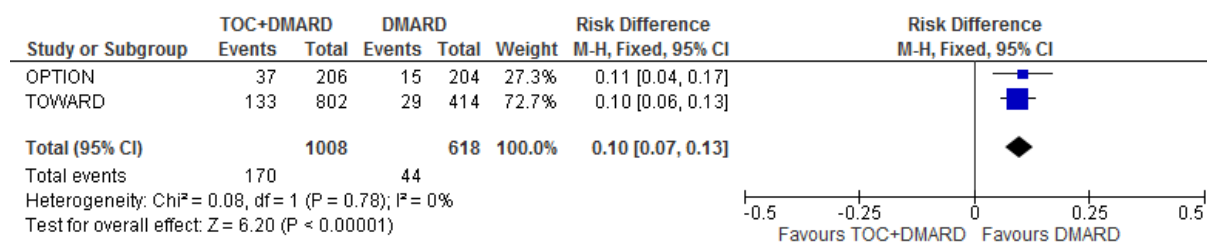
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem

24 tygodnie



Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem

24 tygodnie



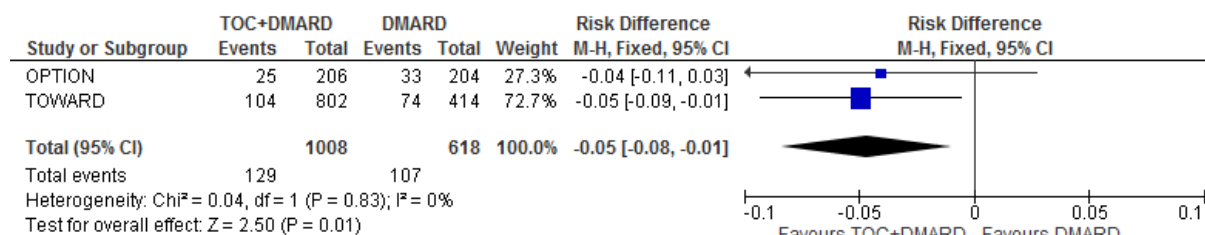
Wysypka

24 tygodnie



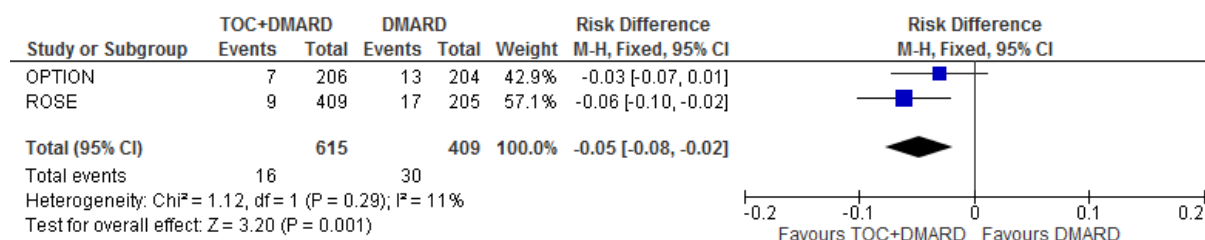
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem

24 tygodnie



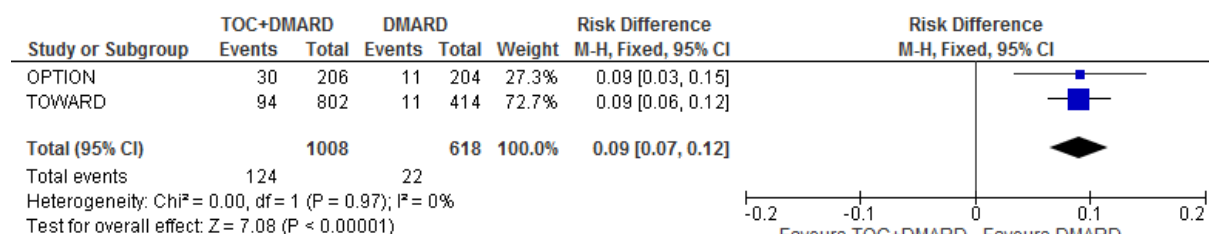
Pogorszenie reumatoidalnego zapalenia stawów

24 tygodnie



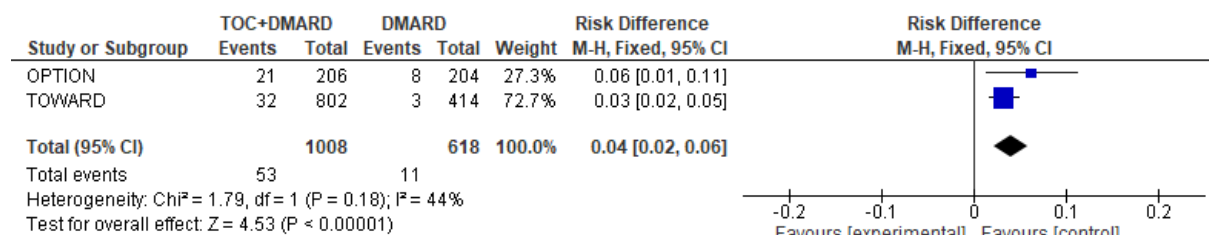
Nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych ogółem

24 tygodnie



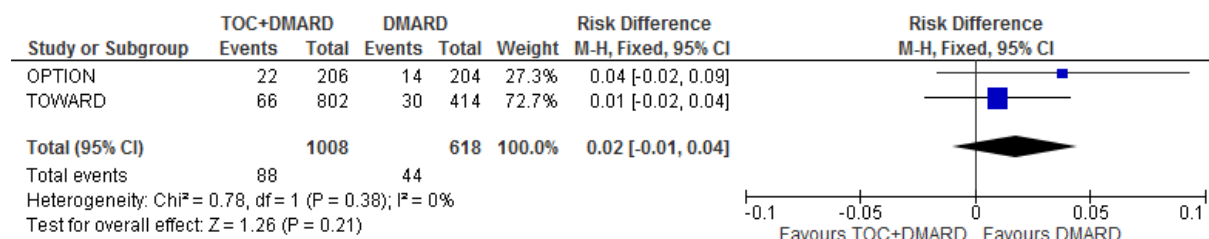
Wzrost aktywności AIAT >3-krotność GGN

24 tygodnie



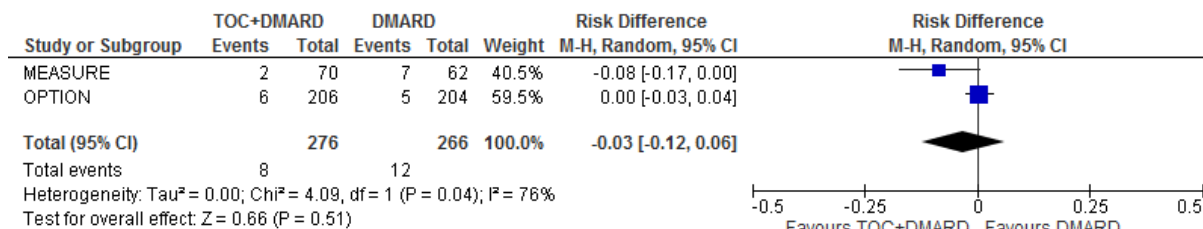
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem

24 tygodnie



Zmęczenie

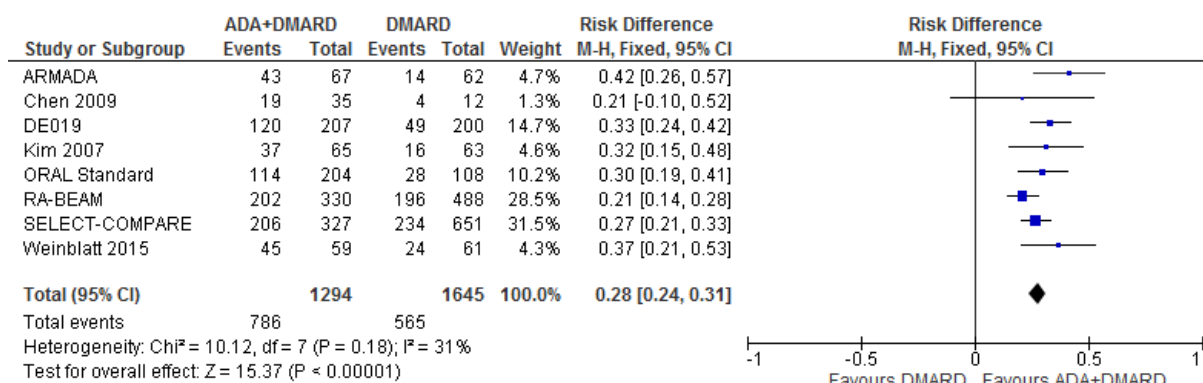
24 tygodnie



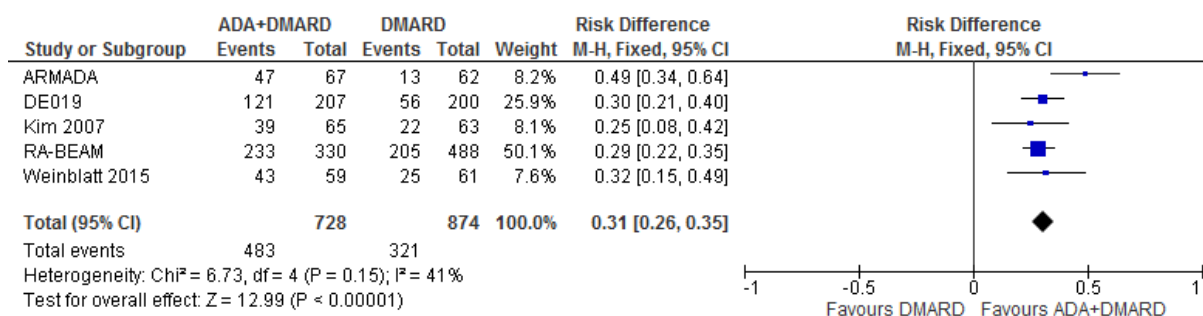
7.5.4. Porównanie pośrednie – wyniki dla ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD – skuteczność

ACR 20

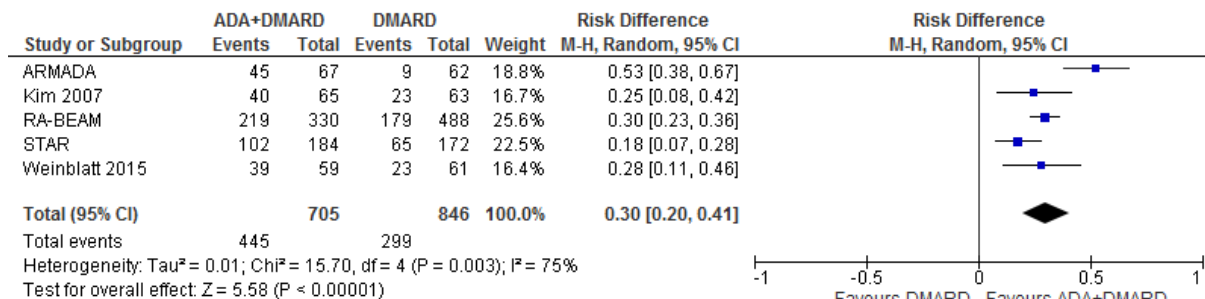
12 tygodni



16 tygodni

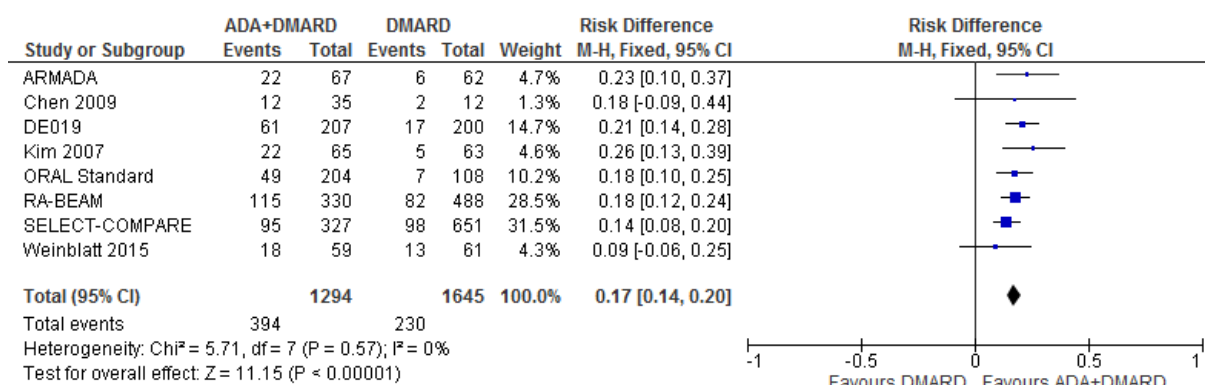


24 tygodnie

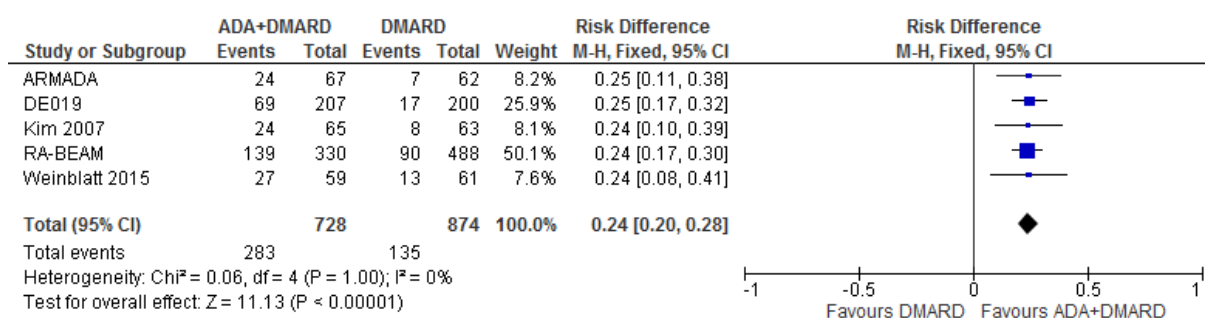


ACR 50

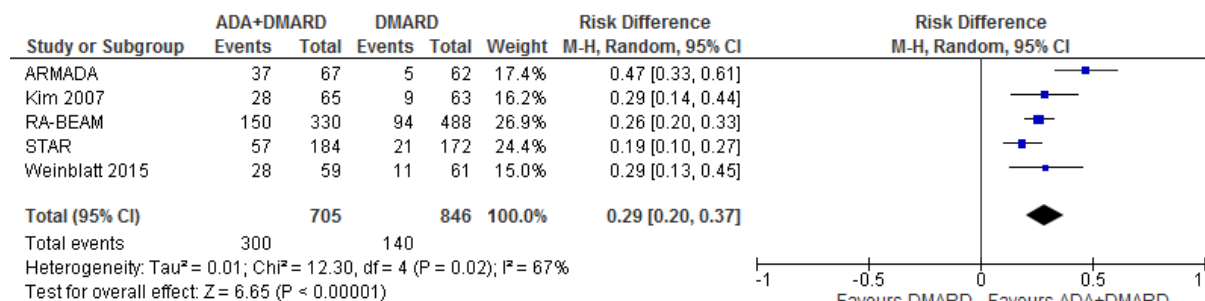
12 tygodni



16 tygodni

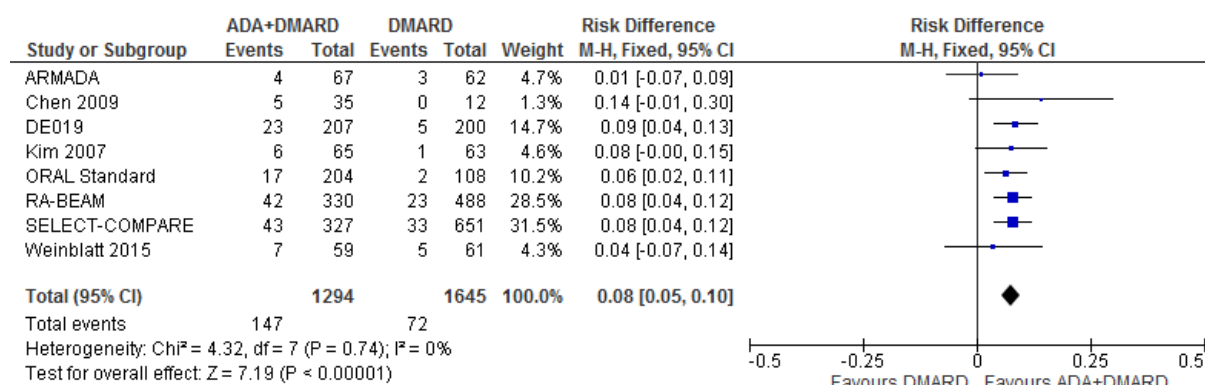


24 tygodnie

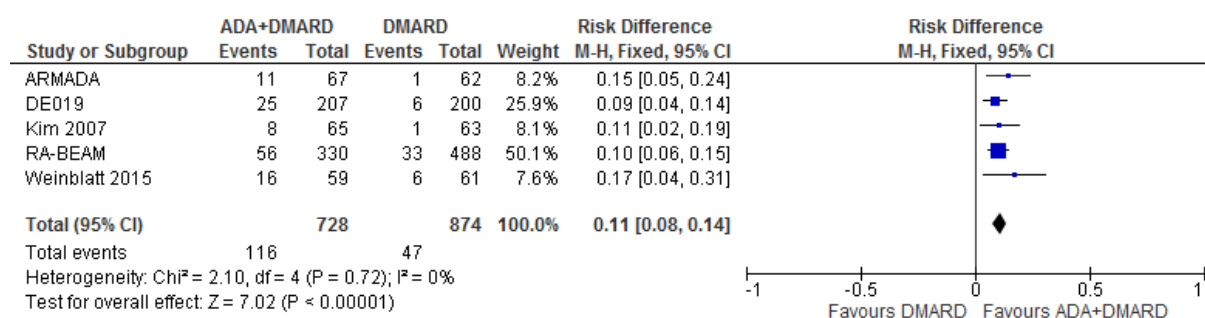


ACR 70

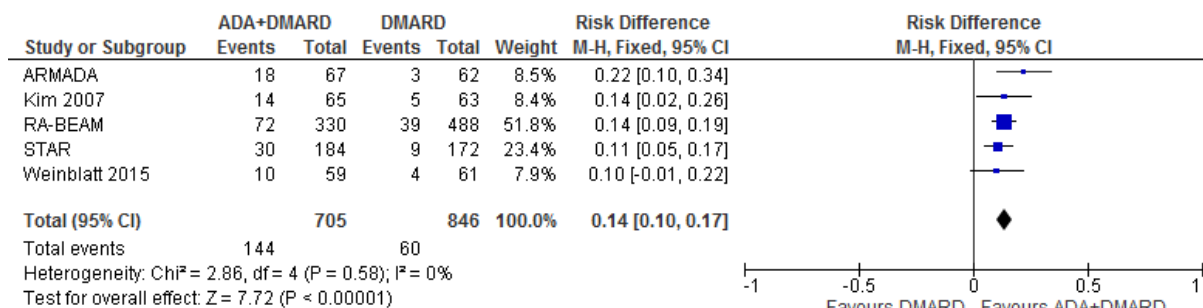
12 tygodni



16 tygodni

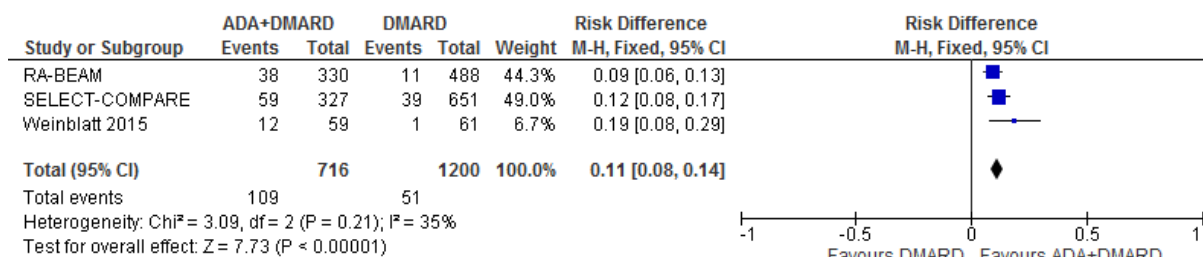


24 tygodnie

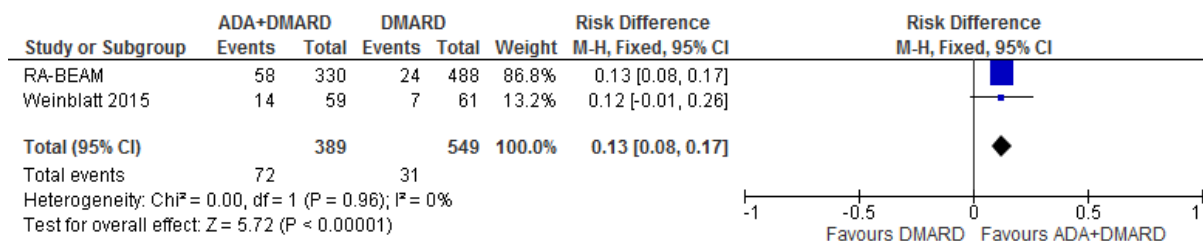


Remisja choroby (DAS28<2,6)

12 tygodni

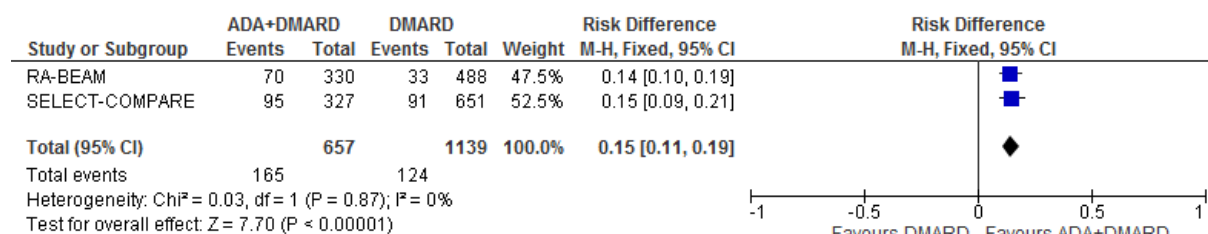


24 tygodnie



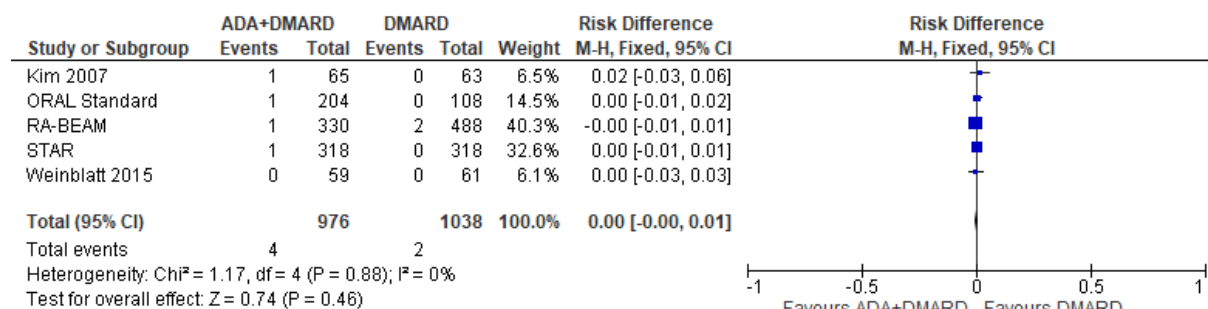
Niska aktywność choroby (DAS28 \leq 3,2)

12 tygodni

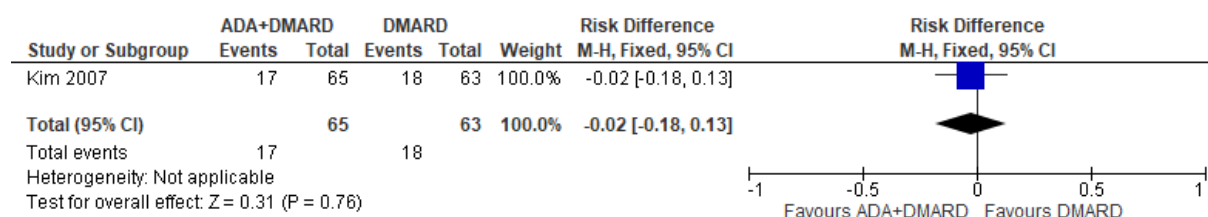


7.5.5. Porównanie pośrednie – wyniki dla ADA+csDMARD vs PLC+csDMARD – bezpieczeństwo

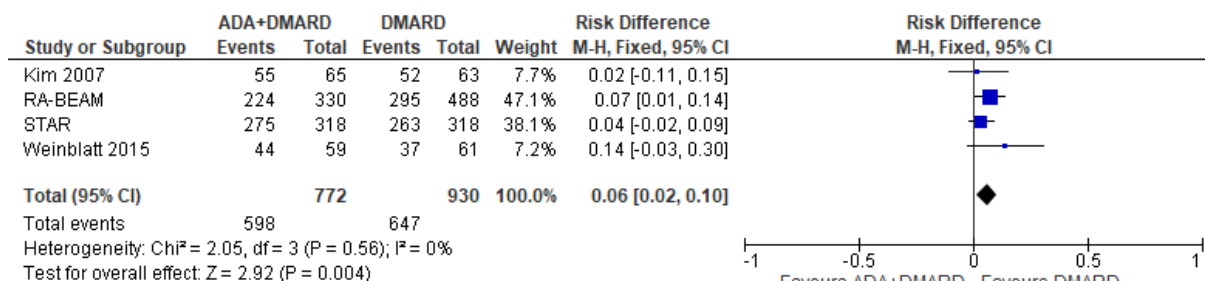
Zgony



Zdarzenia niepożądane związane z lekiem



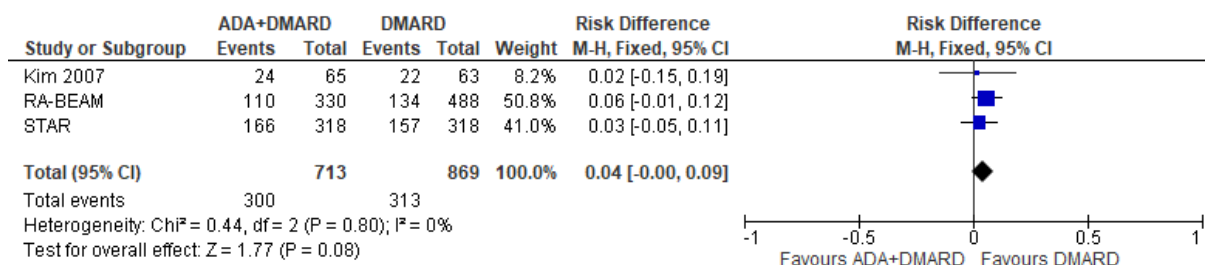
Zdarzenia niepożądane ogółem



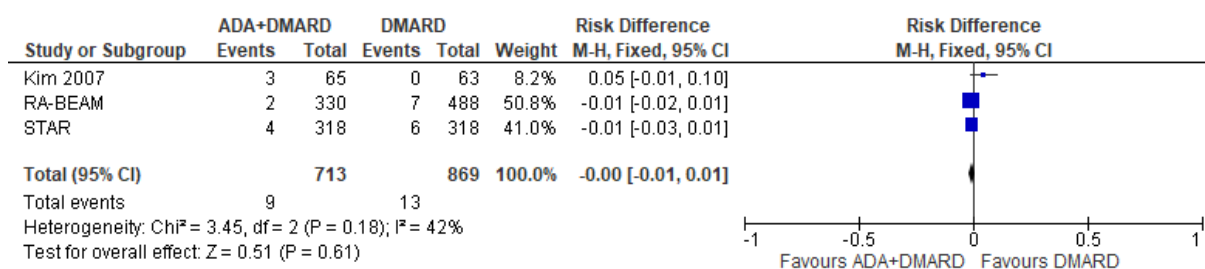
Ciężkie zdarzenia niepożądane



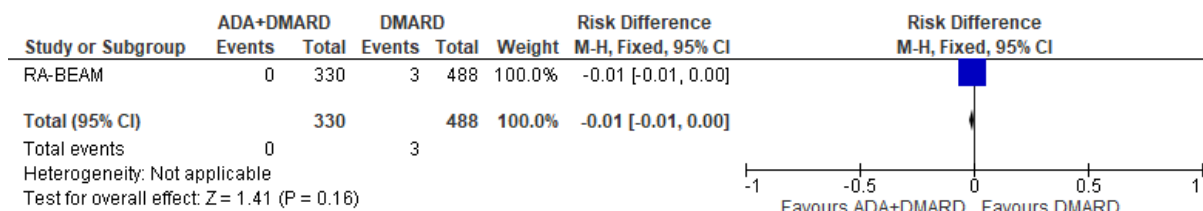
Zakażenia ogółem



Ciężkie zakażenia ogółem



Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit



7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

7.6.1. I etap

Tabela 109.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|----------------------------------|-----------------------|--|
| <i>Abdallah 2017 [78]</i> | Niewłaściwa populacja | Analiza łączna 2 badań RCT: <i>SUMMACTA</i> (NCT01194414) oraz <i>BREVACTA</i> (NCT01232569); brak wyników w podgrupie chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym (DAS28 ok. 6,7+/- 1,0). |
| <i>Astorri 2015 [79]</i> | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego |
| <i>Atsumi 2017 [80]</i> | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego |
| <i>Baji 2014 [81]</i> | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Beck 2015 [82]</i> | Niewłaściwa metodyka | Analiza ekonomiczna |
| <i>Boers 2016 [83]</i> | Niewłaściwa metodyka | Analiza post-hoc przeprowadzona na podstawie wyników 3 badań, dotycząca wpływu GKS na progresję radiograficzną w badaniach klinicznych dla leków biologicznych |
| <i>Burmester 2016 [84]</i> | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Caete 2017 [85]</i> | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie pogładowe dotyczące bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w leczeniu RZS |
| <i>Callaghan 2016 [86]</i> | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Camean-Castillo 2018 [87]</i> | Niewłaściwa populacja | Metaanaliza sieciowa, w którym niewyszczególniono danych dla chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------------|-----------------------|--|
| <i>Campbell 2010</i> [88] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Celik 2014</i> [89] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Combe 2018</i> [90] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym analizowano badania przeprowadzone z udziałem chorych na RZS z ciężką aktywnością choroby |
| <i>De Vita 2013</i> [91] | Niewłaściwa metodyka | Korespondencja |
| <i>Dennis 2014</i> [92] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne, którego przedmiotem jest omówienie badań dotyczących molekularnego fenotypowania |
| <i>Edwards 2012</i> [93] | Niewłaściwa metodyka | Korespondencja |
| <i>Finckh 2011</i> [94] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie poglądowe |
| <i>Frisell 2017</i> [95] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania chorych rozpoczynających leczenie lekami z grupy anti-TNF oraz tymi, którzy zmienili leczenie po pierwszym leku biologicznym; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Gabay 2017</i> [96] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania chorych rozpoczynających leczenie lekami z grupy anti-TNF oraz tymi, którzy zmienili leczenie po pierwszym leku biologicznym; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Geng 2018</i> [97] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla umiarkowanej aktywności RZS |
| <i>Genovese 2013</i> [98] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego |
| <i>Genovese 2017</i> [99] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego |
| <i>Gibansky 2012</i> [100] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego |
| <i>Glinatsi 2017</i> [101] | Niewłaściwa populacja | Protokół do badania RCT, w którym uczestniczyli chorzy na wczesną postać RZS |
| <i>Gomez-Reino 2012</i> [102] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego |
| <i>Gout 2011</i> [103] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla umiarkowanej aktywności RZS |
| <i>Graudal 2014</i> [104] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla umiarkowanej aktywności RZS |
| <i>Hartman 2014</i> [105] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego |
| <i>Hashizume 2015</i> [106] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego |
| <i>Ito 2017</i> [107] | Niewłaściwa metodyka | Wtórne opracowanie poglądowe |
| <i>Kishimoto 2010</i> [108] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie poglądowe |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------------|-----------------------|---|
| <i>Kristensen 2010</i> [109] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Kumar 2013</i> [110] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Kvamme 2015</i> [111] | Niewłaściwa metodyka | Analiza ekonomiczna |
| <i>Lahiri 2015</i> [112] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Liao 2015</i> [113] | Niewłaściwa metodyka | Edytorial |
| <i>Liu 2012</i> [114] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie ekonomiczne |
| <i>Ma 2019</i> [115] | Niewłaściwa populacja | Metaanaliza sieciowa, w którym nie wyszczególniono danych dla chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Malotki 2011</i> [116] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Mclaughlin 2015</i> [117] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Migliore 2015</i> [118] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Mircic 2009</i> [119] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie poglądowe |
| <i>Mitchell 2016</i> [120] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Moots 2016</i> [121] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Murray 2018</i> [122] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Nambudiri 2013</i> [123] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Negoescu 2014</i> [124] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie poglądowe |
| <i>Ogata 2019</i> [125] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie poglądowe |
| <i>Olle 2015</i> [126] | Niewłaściwa metodyka | Stare wytyczne EULAR |
| <i>Pappas 2011</i> [127] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie poglądowe |
| <i>Quartier 2010</i> [128] | Niewłaściwa populacja | Badanie dotyczące MIZS |
| <i>Ramiro 2014</i> [129] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Rossi 2015</i> [130] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Rotar 2015</i> [131] | Niewłaściwa populacja | Badanie rejestrowe dotyczące chorych na RZS z nasileniem od łagodnego do umiarkowanego; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Rubbert-Rot 2016</i> [132] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Ruderman 2013</i> [133] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie poglądowe |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------------|-----------------------|--|
| <i>Rutherford 2018</i> [134] | Niewłaściwa populacja | Badanie prospektywne, kohortowe na podstawie danych rejestrowych w którym przeanalizowano chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowanym nasileniem choroby |
| <i>Sakai 2015</i> [135] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne przeprowadzone na podstawie danych z rejestru <i>REAL</i> , dotyczące porównania TOC względem anty-TNF (INF i ETA). W grupie chorych poddanych terapii TOC ponad 70% była uprzednio leczona bDMARDS |
| <i>Sakai 2012</i> [136] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne przeprowadzone na podstawie danych z rejestru <i>REAL</i> , dotyczące porównania TOC względem anty-TNF (INF i ETA). W grupie chorych poddanych terapii TOC ponad 70% była uprzednio leczona bDMARDS |
| <i>Salmon 2018</i> [137] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne, w którym uczestnicy w większości byli uprzednio poddani terapii bDMARD |
| <i>Sangiorgi 2015</i> [138] | Niewłaściwa metodyka | Analiza ekonomiczna |
| <i>Sanmartí 2018</i> [139] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Schiff 2011</i> [140] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Schoels 2017</i> [141] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Simpson 2019</i> [142] | Niewłaściwa populacja | Metaanaliza sieciowa, w którym nie wyszczególniono danych dla chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Singh 2011</i> [143] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny, w którym nie wyszczególniono danych dla RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Singh 2019</i> [144] | Niewłaściwa populacja | Metaanaliza sieciowa, w którym nie wyszczególniono danych dla chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby. |
| <i>Smolen 2011</i> [145] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Stevenson 2016</i> [146] | Niewłaściwa populacja | Przegląd systematyczny dotyczący chorych nie leczonych uprzednio DMARD |
| <i>Stubenrauch 2010</i> [147] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Takeuchi 2010</i> [148] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Tanaka 2010</i> [149] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Tanaka 2012</i> [150] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie poglądowe |
| <i>Tanaka 2014</i> [151] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Tanaka 2015</i> [152] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie ekonomiczne |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-----------------------------|-----------------------|--|
| <i>Terreaux 2017</i> [153] | Niewłaściwa populacja | Publikacja zawierająca dane rejestrowe dla chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Tugwell 2011</i> [154] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Wadstrom 2017</i> [155] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Wang 2013</i> [156] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne przeprowadzone z udziałem chorych przeleczonych uprzednio bDMARD |
| <i>Wang 2015</i> [157] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie pogładowe |
| <i>Wang 2016</i> [158] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie pogładowe |
| <i>Winthrop 2012</i> [159] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie pogładowe |
| <i>Witte 2015</i> [160] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie pogładowe |
| <i>Woodrick 2011</i> [161] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie pogładowe |
| <i>Woodworth 2015</i> [162] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie pogładowe |
| <i>Xie 2016</i> [163] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Yao 2014</i> [164] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym |
| <i>Young 2016</i> [165] | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie pogładowe |

7.6.2. II etap

Tabela 110.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|---------------------------------|-----------------------|---|
| <i>Abdulkader 2016</i> [166] | Niewłaściwa populacja | Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło łącznie 28 chorych, spośród których tylko 12 stosowało TOC w skojarzeniu z csDMARD (pozostali TOC w monoterapii); brak wyników w podgrupie chorych na RZS o umiarkowanej aktywności |
| <i>Abu-Shakra 2018</i> [167] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (DAS28 $\geq 3,2$; średnia 6,2 (SD=1,1)). Nie przedstawiono danych w podgrupie chorych na RZS o umiarkowanej aktywności |
| <i>Addimanda 2014</i> [168] | Niewłaściwa populacja | Badanie jednoramienne, w którym spośród 27 chorych tylko 5 charakteryzowało się umiarkowaną aktywnością RZS. Ponadto w badaniu nie podano dokładnego dawkowania TOC |
| <i>Aguilarlozano 2013</i> [169] | Niewłaściwa populacja | Chorzy na RZS w okresie remisji (DAS28 $\leq 2,6$), którzy uczestniczyli wcześniej w innym badaniu. Ponadto punkty końcowe są niezgodne z założeniami niniejszej analizy |
| <i>Ahmadzadeh 2015</i> [170] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (średnia DAS28 5,5 (SD=1,0)); brak wyników w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Ahn 2018</i> [171] | Niewłaściwa populacja | Chorzy na RZS o ciężkiej aktywności (wysoka początkowa wartość DAS28) z WZW typu B; brak wyników w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Aizu 2017</i> [172] | Niewłaściwa populacja | Badanie jednoramienne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej w tym 20 chorych leczonych uprzednio inhibitorami anty-TNF; brak wyników w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Akiyama 2016</i> [173] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne chorych na RZS ze śródmiąższową chorobą płuc oraz bez niej, brak wyników w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Albert 2017</i> [174] | Niewłaściwa metodyka | Porównanie chorych na RZS zarażonych gronkowcem złocistym oraz chorych niezarażonych. TOC przyjmowało 18 chorych, przy czym wyniki przedstawiono w podziale na obecność zakażenia, a nie na stosowaną interwencję |
| <i>Alfreijat M 2013</i> [175] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Álvaro-Gracia 2014</i> [176] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak wyników w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>An 2016</i> [177] | Niewłaściwa metodyka | Opis schematu leczenia chorych na RZS |
| <i>Atsumi 2018</i> [181] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne prospektywne dotyczące porównania chorych nieleczonych uprzednio TOC względem chorych, u których dokonano zmiany terapii z |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------------|-------------------------|--|
| | | TOC i.v. na TOC s.c.; brak danych w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Babanz 2018</i> [182] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne długookresowej skuteczności TOC u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, wyniki podano w podziale na liczbę wcześniej stosowanych leków biologicznych; brak danych w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Bacchiega 2017</i> [183] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania TOC w monoterapii względem csDMARD oraz względem anty-TNF u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Backhaus 2015</i> [184] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, w którym nie przedstawiono sposobu dawkowania TOC; brak danych w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Balandraud 2017</i> [185] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące porównania TOC względem ABA, w którym analizowano związek leczenia z wirusem Epsteina-Barr |
| <i>Balsa 2015</i> [186] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, w którym nie przedstawiono sposobu dawkowania TOC; brak danych w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Bay-Jensen 2014</i> [187] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>LITHE</i> , subanaliza danych dotyczących wpływu terapii na biomarkery |
| <i>Bay-Jensen 2014b</i> [188] | Niewłaściwa interwencja | Schemat dawkowania TOC niezgodny z ChPL (i.v., 4mg/kg) |
| <i>Bay-Jensen 2016</i> [189] | Niewłaściwa metodyka | Dodatkowa publikacja do badania <i>LITHE</i> , zawierająca wyniki analizy danych odnoszących się do oceny biomarkerów i czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie |
| <i>Bazzani 2015</i> [190] | Niewłaściwa metodyka | Prospektywne badanie obserwacyjne kobiet w ciąży z chorobami reumatycznymi, u których DAS28 wskazuje na niską aktywność choroby |
| <i>Bazzichi 2019</i> [191] | Niewłaściwa populacja | Badanie jednoramienne przeprowadzone w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. Brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Beauchemin 2016</i> [192] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Beaumel 2016</i> [193] | Niewłaściwa populacja | Opis przypadku |
| <i>Bensaoud 2015</i> [194] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym chorzy przyjmowali TOC w monoterapii. Nie przedstawiono danych dla podgrupy chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Benucci 2013</i> [195] | Niewłaściwa metodyka | List edytorski |
| <i>Benucci 2014</i> [196] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby) |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------------------------------|------------------------|---|
| <i>Benucci 2016</i> [197] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (brak danych w podgrupie chorych z umiarkowanej aktywności choroby) |
| <i>Bingham 2015</i> [198] | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT, w którym porównano TOC+MTX vs MTX. Nie przedstawiono danych dotyczących aktywności RZS |
| <i>Bird 2018</i> [199] | Niewłaściwa metodyka | Prospektywne badanie jednoramienne <i>AC-CUTE</i> dotyczące porównania TOC s.c.+MTX względem TOC w monoterapii u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej |
| <i>Bonafede 2016</i> [200] | Niewłaściwa metodyka | Prospektywne badanie jednoramienne <i>AC-CUTE</i> dotyczące porównania TOC s.c.+MTX względem TOC w monoterapii u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej |
| <i>Boyadzieva 2018</i> [201] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne analizujące jakość życia oraz koszty terapii biologicznych. W badaniu nie podano informacji na temat ciężkości RZS u chorych. Brak wyników w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Briot 2015</i> [202] | Niewłaściwa metodyka | Badanie <i>TORPEDO</i> składające się z fazy randomizowanej trwającej 4 tygodnie, a następnie otwartej obserwacji trwającej 44 tygodnie. W badaniu uczestniczyli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. Nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Brodzky 2017</i> [203] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne, w którym ponad 60% chorych stosowało uprzednio leki z grupy anty-TNF, nie podano sposobu dawkowania TOC. Nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Bukh 2011</i> [204] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TOC u chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Burmester 2011</i> [205] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, jednoramienne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, w którym nie przedstawiono danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby (40% chorych wcześniej poddanych terapii bDMARD) |
| <i>Burmester 2015</i> [206] | Niewłaściwy komparator | Badanie randomizowane <i>SUMMACTA</i> dotyczące porównania TOC s.c. vs TOC i.v. (stanowiło podstawę wniosku refundacyjnego analizowanego przez AOTMiT w 2017 roku [2]). Badanie to zostało omówione w ramach APD [8]. |
| <i>Burmester 2014b</i> [207] | Niewłaściwa metodyka | Badanie randomizowane dotyczące leczenia chorych we wczesnym stadium RZS, nieleczonych uprzednio MTX |
| <i>Burmester 2014</i> [208] | Niewłaściwa metodyka | Porównanie TOC s.c. vs. TOC i.v. (abstrakt konferencyjny do badania <i>SUMMACTA</i>) |
| <i>Burmester 2015</i> [209] | Niewłaściwa populacja | Badanie randomizowane, w którym ponad 80% chorych nie leczono wcześniej csDMARD |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-----------------------------|-----------------------|---|
| <i>Burmester 2017</i> [210] | Niewłaściwa populacja | Badanie randomizowane przeprowadzone z udziałem chorych wcześniej nieleczonych MTX, we wczesnej postaci RZS |
| <i>Bykerk 2012</i> [211] | Niewłaściwa populacja | Badanie retrospektywne, w którym udział brali wyłącznie chorzy na RZS o ciężkiej aktywności choroby |
| <i>Bykerk 2015</i> [212] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym brali udział chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej brak danych w podgrupie chorych na RZS o umiarkowanej aktywności |
| <i>Bykerk 2015</i> [213] | Niewłaściwa metodyka | Errata |
| <i>Bykerk 2019</i> [214] | Niewłaściwa populacja | Publikacja do badania <i>ACT-SURE</i> niewłączonego do analizy, ponieważ w badaniu uczestniczyli chorzy o ciężkim nasileniu choroby |
| <i>Caporali 2017</i> [215] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne <i>ACTION</i> chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, brak danych dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Cappelli 2017</i> [216] | Niewłaściwa metodyka | Badanie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, w którym wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy chorych seropozytywnych i seronegatywnych; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Cellina 2015</i> [217] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Chastek 2017</i> [218] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne chorych na RZS, w którym nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Chavele 2015</i> [219] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja dotycząca mechanizmu działania tocilizumabu |
| <i>Chen 2015</i> [220] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym zastosowano dawkowanie TOC niezgodne z ChPL |
| <i>Chen 2017</i> [221] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym brali udział chorzy na RZS o ciężkiej aktywności choroby |
| <i>Chen 2017b</i> [222] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, ponadto jedynie ok. 22% chorych przyjmowało dodatkowo csDMARD; nie przedstawiono danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością RZS |
| <i>Chen 2017c</i> [223] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym chorzy przyjmowali początkowo dawkę TOC niezgodną z ChPL |
| <i>Chiu 2018</i> [224] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, nie podano sposobu dawkowania TOC oraz nie przedstawiono danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Choy 2017</i> [225] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną obejmujące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; nie przedstawiono danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Choy 2018</i> [226] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania TOC s.c. w monoterapii względem TOC s.c. w skojarzeniu z csDMARD w populacji chorych na RZS o aktywności |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------------------------------|-------------------------|---|
| | | umiarkowanej do ciężkiej brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Conaghan 2014</i> [227] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania ACT-RAY (porównanie TOC+MTX vs TOC+PLC) |
| <i>Corominas 2019</i> [228] | Niewłaściwa populacja | Badanie jednoramienne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (DAS28 \geq 3,2; średnia 5,5 (SD=1,0)). Nie przedstawiono danych w podgrupie chorych na RZS o umiarkowanej aktywności |
| <i>Cuomo 2016</i> [229] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, brak indywidualnych wyników dla chorych przyjmujących TOC. Ponadto brak szczegółów dotyczących dawkowania, średniego wyniku DAS w grupie TOC |
| <i>Curtis 2015b</i> [230] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne, obserwacyjne dotyczące występowania powikłań występujących w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc u chorych poddanych terapii TOC, abataceptu, rytuksymabu oraz anty-TNF |
| <i>Curtis 2015</i> [231] | Niewłaściwa metodyka | Badanie porejestracyjne dotyczące oceny bezpieczeństwa TOC. Nie przedstawiono szczegółowych danych na temat populacji oraz zastosowanej interwencji |
| <i>Curtis 2016</i> [232] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące porównania ryzyka wystąpienia zakażenia wirusowego u chorych poddanych terapii TOC i innymi lekami biologicznymi (nie przedstawiono danych dotyczących dawkowania oraz szczegółowych danych na temat populacji) |
| <i>Daien 2014</i> [233] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, którego przedmiotem była ocena mechanizmu działania TOC |
| <i>Das 2014</i> [234] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne (seria przypadków), porównujące TOC vs abatacept u chorych na RZS z umiarkowaną do ciężką aktywnością choroby |
| <i>De Boysson 2013</i> [235] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja zawierająca przegląd systematyczny i opis 2 przypadków choroby Still'a |
| <i>De Groof 2016</i> [236] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na wczesną postać RZS |
| <i>Diaz-Torne 2018</i> [237] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja opisująca mechanizm działania TOC (chorych podzielono na 3 grupy na podstawie początkowego stężenia IL-6 i sIL-6R) |
| <i>Dorner 2019</i> [238] | Niewłaściwa populacja | Chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (DAS28 \geq 3,2; średnia 5,7 (5,0; 6,4)). Nie przedstawiono danych w podgrupie chorych na RZS o umiarkowanej aktywności. Chorych włączano do grup w zależności od przątkowej odpowiedzi na TOC (TOC vs RTX) |
| <i>Dougados 2011</i> [239] | Niewłaściwa populacja | Badanie randomizowane (ACT-RAY), w którym porównywano TOC+MTX vs TOC+PLC, niezależnie od wcześniejszej terapii MTX |
| <i>Dougados 2012</i> [240] | Niewłaściwa interwencja | Badanie randomizowane (ACT-RAY), w którym porównywano TOC+MTX vs TOC+PLC |
| <i>Dougados 2014</i> [241] | Niewłaściwa interwencja | Badanie randomizowane (ACT-RAY), w którym porównywano TOC+MTX vs TOC+PLC |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------------|-----------------------|--|
| <i>Dougados 2015 [242]</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania randomizowanego (<i>ACT-RAY</i>), w którym porównywano TOC+MTX vs TOC+PLC |
| <i>Dubost 2017 [243]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym tylko 1 chory otrzymał TOC |
| <i>Ducreux 2013 [244]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie randomizowane dotyczące porównania TOC vs MTX u chorych uprzednio nieleczonych |
| <i>Ebina 2018 [245]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne, w którym nie przedstawiono danych dotyczących dawkowania TOC, porównywano wskaźniki dyskontynuacji leczenia u chorych na RZS poddanych terapii bDMARD |
| <i>Ebina 2019 [246]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne, w którym nie przedstawiono danych dotyczących dawkowania TOC, porównywano wskaźniki dyskontynuacji leczenia u chorych na RZS poddanych terapii bDMARD |
| <i>Edwards 2018 [247]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT dotyczące porównania TOC+MTX w stałej dawce względem TOC+MTX w zmniejszającej się dawce u chorych na RZS o ciężkiej aktywności |
| <i>Elhai 2012 [248]</i> | Niewłaściwa populacja | Chorzy z twardziną układową |
| <i>Emery 2008 [249]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie randomizowane <i>RADIATE</i> , w którym uczestniczyli chorzy uprzednio leczeni bDMARDs |
| <i>Enevold 2014 [250]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne czynników predykcyjnych związanych z leczeniem TOC; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Epis 2015 [251]</i> | Niewłaściwa metodyka | List edytorski |
| <i>Erre 2015 [252]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne porównujące chorych na RZS ze zdrowymi ochotnikami pod względem wpływu terapii na przypadki zakażenia wirusem Epsteina-Barra |
| <i>Espinoza 2017 [253]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym nie przedstawiono danych na temat aktywności choroby; Terapię TOC około 25% chorych rozpoczęło od dawki 6 mg/kg, ponadto u 25% chorych, którzy rozpoczęli leczenie w dawce zgodnej z ChPL, zredukowano dawkę w późniejszym czasie |
| <i>Faillace 2012 [254]</i> | Niewłaściwa metodyka | Opis 2 przypadków |
| <i>Farah 2016 [255]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych z ciężką aktywnością RZS; brak danych dotyczących podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Favalli 2014 [256]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby, leczonych uprzednio anti-TNF; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Fechtenbaum 2015 [257]</i> | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Fechtenbaum 2016 [258]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne, w którym porównano TOC w dawce 8 mg/kg z TOC w dawce zredukowanej z 8 do 4 mg/kg |
| <i>Felson 2013 [259]</i> | Niewłaściwa metodyka | Korespondencja |
| <i>Fiest 2009 [260]</i> | Niewłaściwa metodyka | Komentarz do badania |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-----------------------------------|-----------------------|---|
| <i>Finzel 2012</i> [261] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące populacji chorych na RZS o umiarkowanej do ciężkiej aktywności; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Fioravanti 2018</i> [262] | Niewłaściwa populacja | Badanie jednoramienne dotyczące populacji chorych na RZS o umiarkowanej aktywności, w którym oceniano TOC w połączeniu z MTX lub w monoterapii. Do badania włączano chorych po niepowodzeniu bDMARD. |
| <i>Fleischer 2018</i> [263] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o umiarkowanej do ciężkiej aktywności; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Flipo 2016</i> [264] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne dotyczące populacji chorych na RZS o umiarkowanej do ciężkiej aktywności; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Forsblad-d'Elia 2014</i> [265] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Fortunet 2011</i> [266] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Fragiadaki 2011</i> [267] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Fujimoto 2015</i> [268] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne w którym nie przedstawiono danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Fukae 2011</i> [269] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania TOC względem ADA u chorych na RZS o umiarkowanej do ciężkiej aktywności; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Fukae 2013</i> [270] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>Fukae 2011</i> |
| <i>Funahashi 2009</i> [271] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Fusama 2012</i> [272] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Gabay 2015</i> [273] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania TOC+csDMARD vs TOC w monoterapii u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Gaber 2015</i> [274] | Niewłaściwa metodyka | Badanie <i>in vitro</i> |
| <i>Garcia-Gomez 2017</i> [275] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne oceny efektów leczenia z zastosowaniem bDMARD, terapii niebiologicznej oraz TOC, w którym uczestniczyli chorzy na RZS o łagodnej do umiarkowanej aktywności; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|--------------------------------|-----------------------|---|
| <i>Gardette 2016</i> [276] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, prospektywne, w którym porównywano TOC względem ETA; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Garnero 2010</i> [277] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>OPTION</i> dotycząca oceny parametrów metabolizmu kostnego |
| <i>Generali 2017</i> [278] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, retrospektywne dotyczące porównania TOC względem ETA; brak informacji dotyczącej dawkowania |
| <i>Genovese 2014</i> [279] | Niewłaściwa populacja | Badanie randomizowane, w którym uczestniczyli chorzy wcześniej leczeni bDMARD |
| <i>Ghang 2016</i> [280] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, retrospektywne dotyczące TOC+MTX, w którym nie podano informacji na temat aktywności choroby oraz dokładnego dawkowania |
| <i>Golmia 2013</i> [281] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, retrospektywne, dotyczące porównania TOC względem INF, w którym nie przedstawiono danych na temat dawki oraz aktywności choroby |
| <i>Gossec 2015</i> [282] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne dotyczące TOC i.v. stosowanego w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie z umiarkowaną aktywnością choroby oraz brak danych dotyczących dawkowania TOC |
| <i>Gron 2019</i> [283] | Niewłaściwa populacja | Chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (DAS28 $\geq 3,2$; średnia 5,0-5,1 (4,1; 6,0)). Nie przedstawiono danych w podgrupie chorych na RZS o umiarkowanej aktywności. Chorzy stosowali uprzednio średnio 2 leki z grupy bDMARDs. Badanie kohortowe oceniające ryzyko występowania zakażeń u chorych na RZS. |
| <i>Grosse 2015</i> [284] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyło 9 chorych |
| <i>Gualtierotti 2016</i> [285] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące TOC i.v., w którym brali udział chorzy z aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z aktywnością umiarkowaną |
| <i>Gudmann 2018</i> [286] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym porównywano TOC+MTX vs ADA+MTX vs TOF vs MET, w którym oceniano punkty końcowe niespełniające kryterium w niniejszej analizie; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Guggino 2014</i> [287] | Niewłaściwa metodyka | Badanie <i>in vitro</i> |
| <i>Gulfe 2016</i> [288] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania TOC, ABA, RTX oraz anty-TNF (bez podziału na poszczególne leki) w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Hagiwara 2016</i> [289] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania TOC vs INF vs ABA w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby oraz na temat dawkowania TOC |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------------|--------------------------|---|
| <i>Hamada 2016 [290]</i> | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Hammoudeh 2015 [291]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Haraoui 2017 [292]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym porównano TOC w monoterapii względem TOC+csDMARD; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Haraoui 2018 [293]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne, w którym porównano TOC w monoterapii względem TOC+csDMARD; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Haraoui 2019 [294]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne, w którym porównano TOC w monoterapii względem TOC+csDMARD w podziale na chorych leczonych lub nieleczonych uprzednio bDMARDs; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Harigari 2016 [295]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie przekrojowe (obserwacyjne) dotyczące ryzyka występowania nowotworów u chorych na RZS poddanych terapii bDMARD; brak danych dotyczących chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Harrold 2016 [296]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, retrospektywne dotyczące oceny TOC względem ABA u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Harrold 2017 [297]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym TOC podawany był w monoterapii |
| <i>Hashimoto 2009 [298]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne przeprowadzone z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej leczonych TOC w monoterapii |
| <i>Hashimoto 2010 [299]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym TOC podawany był w monoterapii |
| <i>Hashimoto 2014 [300]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne w którym porównano TOC względem leków innych niż TOC (wyniki dla grupy kontrolnej przedstawiono łącznie, tj. bez podziału na poszczególne leki) |
| <i>Hirabara 2014 [301]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby oraz brak szczegółowych informacji dotyczących dawkowania TOC |
| <i>Hirabayashi 2009 [302]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; około 33% chorych była uprzednio poddana terapii MTX; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Hirabayashi 2012 [303]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne, w którym populacja chorych miała RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Hirabayashi 2016 [304]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne, uczestniczyli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie z umiarkowaną aktywnością choroby |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------------|----------------------|---|
| <i>Hirao 2009</i> [305] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące oceny parametrów laboratoryjnych u chorych po zabiegu operacyjnym leczonych TOC w porównaniu z DMARD |
| <i>Hirao 2011</i> [306] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące wpływu terapii na stres oksydacyjny; brak danych na temat aktywności choroby oraz dokładnych danych odnośnie stosowanej interwencji |
| <i>Hirata 2015</i> [307] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne; brak danych na temat dawkowania leków; chorzy leczeni uprzednio TOC, MTX i innymi lekami; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Hirohata 2017</i> [308] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne przeprowadzone w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Hirota 2015</i> [309] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania TOC i.v. względem ABA i INF w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych na temat dawkowania; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Hishitani 2013</i> [310] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania TOC vs INF vs ETA vs ADA u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podziale ze względu na aktywność choroby; brak dokładnych informacji na temat dawkowania TOC |
| <i>Hoshi 2013</i> [311] | Niewłaściwa metodyka | Badanie kohortowe jednoramienne, przeprowadzone w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Hugo 2016</i> [312] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące związku mechanizmu działania TOC z wydatkiem energetycznym u chorych na RZS |
| <i>Huizinga 2014</i> [313] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania ACT RAY, w którym porównywano TOC+MTX vs TOC+PLC |
| <i>Iannone 2016</i> [314] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania chorych, leczonych oraz nieleczonych anty-TNF (wyniki podano zbiorczo, bez podziału na poszczególne leki) |
| <i>Iannone 2017</i> [315] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja przedstawiająca dane z rejestru GISEA, dla chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Isaacs 2013</i> [316] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania MEASURE, dotycząca analizy <i>post-hoc</i> markerów hematologicznych |
| <i>Ikeda 2013</i> [317] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania TOC względem anty-TNF (ETA, INF) oraz MTX u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby oraz brak danych dotyczących dawkowania TOC |
| <i>Ikingkonert 2011</i> [318] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|----------------------------------|-------------------------|--|
| | | brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Iking-Konert 2016</i> [319] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Imamura 2018</i> [320] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, retrospektywne dotyczące populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej po artroplastyce stawu kolanowego; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby oraz brak danych na temat dawkowania leku |
| <i>Inciarte-Mundo 2013</i> [321] | Niewłaściwa metodyka | Badanie opisowe dotyczące 153 chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, poddanych terapii biologicznej; wyniki dla leków biologicznych przedstawiono łączne (niezależnie od dawki) |
| <i>Inciarte-Mundo 2015</i> [322] | Niewłaściwa interwencja | Badanie przekrojowe, w którym chorzy otrzymywali TOC w dawce 4-6 mg/kg |
| <i>Isaacs 2013</i> [323] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>MEASURE</i> dotycząca korelacji parametrów laboratoryjnych z występowaniem niedokrwistości u chorych leczonych TOC |
| <i>Ishiguro 2016</i> [324] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne obserwacyjne dotyczące populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Isozaki 2016</i> [325] | Niewłaściwa metodyka | Badanie eksperymentalne dotyczące porównania TOC vs ADA u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, w którym analizowano (ADA)-10 jako czynnik predykcyjny skuteczności terapii |
| <i>Iwamoto 2016</i> [326] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Izumi 2014</i> [327] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne obserwacyjne przy populacji chorych o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Izumi 2015</i> [328] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, retrospektywne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, porównujące TOC+MTX względem INF+MTX; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Izumi 2015</i> [329] | Niewłaściwa metodyka | Errata do publikacji <i>Izumi 2015</i> (badanie wykluczone) |
| <i>Johnston 2015</i> [330] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne, dotyczące leczenia bDMARD chorych na RZS, w tym TOC; brak szczegółów dotyczących dawkowania oraz brak danych na temat aktywności choroby |
| <i>Jones 2010</i> [331] | Niewłaściwa populacja | Badanie randomizowane <i>AMBITION</i> dotyczące porównania TOC w monoterapii względem MTX w monoterapii u chorych, u których nie odnotowano niepowodzenia leczenia MTX lub bDMARD |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------------|-------------------------|--|
| <i>Jones 2017 [332]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne przeprowadzone w populacji australijskiej chorych na RZS (brak danych o aktywności choroby), w którym analizowano wskaźniki dotyczące utrzymania terapii lekiem biologicznym |
| <i>Jorgensen 2015 [333]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące stosowania leków biologicznych (w tym TOC) w monoterapii u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Jorgensen 2017 [334]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące stosowania leków biologicznych (w tym TOC) w monoterapii u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kameda 2011 [335]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące chorych, u których rozwinęła się choroba śródmiąższowa płuc podczas przyjmowania leków biologicznych (w tym TOC); brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kamishima 2010 [336]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne, w którym przedstawiono wyniki dla podgrupy o aktywności choroby od łagodnej do umiarkowanej; brak danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kamishima 2011 [337]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kanbe 2011 [338]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, w którym analizowano kinazę MAP w trakcie leczenia chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej |
| <i>Kanbe 2011b [339]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, w którym analizowano ekspresję osteoprotegeryny w szpiku kostnym w trakcie leczenia chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej |
| <i>Kaneko 2011 [340]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne, w którym chorzy otrzymywali TOC i.v. w monoterapii |
| <i>Kaneko 2016 [341]</i> | Niewłaściwa interwencja | Badanie randomizowane <i>SURPRISE</i> , w którym porównywano TOC+MTX względem TOC po zakończeniu terapii MTX, u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej |
| <i>Kapetanovic 2014 [342]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące wpływu terapii antyreumatycznej na skuteczność szczepionki przeciwko grypie; 2 chorych na RZS leczonych TOC |
| <i>Kardos 2018 [343]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące parametrów metabolizmu kostnego dla porównania TOC w monoterapii względem INF oraz MTX |
| <i>Karsdal 2012 [344]</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania randomizowanego <i>RADIATE</i> , w której przedstawiono wyniki dotyczące markerów biochemicznych parametrów metabolizmu kostnego |
| <i>Kasama 2013 [345]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym TOC podawano w dawce 8 mg/kg raz w miesiącu w sposób niezgodny z |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------------------------------|-------------------------|--|
| | | zalecanym w ChPL RoActemra®, tj. w postaci wstrzyknięcia podskórnego, a nie infuzji dożyłnej |
| <i>Kaufmann 2013 [346]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym chorzy otrzymywali TOC w monoterapii; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kawasaki 2013 [347]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kawashiri 2011 [348]</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja dotycząca podgrupy chorych z badania <i>SAMURAI</i> (N=19 chorych), z których 9 przyjmowało TOC w monoterapii, a 10 było leczonych MTX. Celem analizy była ocena stężenia lipidów w surowicy |
| <i>Kawashiri 2009b [349]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie <i>in vitro</i> |
| <i>Kawashiri 2011b [350]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne, obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kawashiri 2011c [351]</i> | Niewłaściwa interwencja | Publikacja dotycząca podgrupy chorych z badania randomizowanego <i>SAMURAI</i> , w którym TOC stosowano w monoterapii |
| <i>Kawashiri 2016 [352]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Keystone 2014 [353]</i> | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym |
| <i>Khawaja 2017 [354]</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>LITHE</i> , w której przedstawiono wyniki dotyczące oceny stanu chorego za pomocą systemu RAPID3; nie przedstawiono wyników długookresowej oceny bezpieczeństwa |
| <i>Kihara 2017 [355]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kikuchi 2015 [356]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące mechanizmu działania IL-6 |
| <i>Killock 2011 [357]</i> | Niewłaściwa metodyka | Komentarz do badania <i>ROSE</i> (<i>Yazici 2012</i>) |
| <i>Kim 2016 [358]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania TOC (brak danych na temat dawkowania) względem ADA oraz anty-TNF u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kim 2017 [359]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych w okresie remisji RZS (DAS28 ≤2,6) |
| <i>Kizaki 2016 [360]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące oceny stresu oksydacyjnego chorych z łagodną do umiarkowanej aktywnością choroby leczonych TOC względem chorych poddanych terapii INF |
| <i>Kneepkens 2016 [361]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie kohortowe chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------------------------------|-----------------------|--|
| <i>Kobayakawa 2014</i> [362] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kobayashi 2014</i> [363] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej ; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kobayashi 2015</i> [364] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Koike 2011</i> [365] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej ; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Koike 2013</i> [366] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej ; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Koiwa 2016</i> [367] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące oceny stosunku neutrofilii do limfocytów u chorych na RZS leczonych bDMARD; brak danych dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kojima 2011</i> [368] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej ; brak danych dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kojima 2012</i> [369] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej ; brak danych dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kojima 2013</i> [370] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kojima 2014</i> [371] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kojima 2016</i> [372] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kremer 2018</i> [373] | Niewłaściwa populacja | Badanie randomizowane, w którym w czasie pierwszych 24 tyg. wszyscy chorzy przyjmowali TOC s.c.+MTX, a następnie randomizacja chorych z DAS <3,2 do TOC s.c.+MTX vs TOC w monoterapii, pozostali otrzymywali TOC+MTX (w momencie randomizacji DAS28 <3,2, co odpowiada niskiej aktywności) |
| <i>Kubandova 2010</i> [374] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Kubo 2015</i> [375] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dla porównania TOC względem abataceptu, w którym uczestniczyli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Kume 2011</i> [376] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, prospektywne, w którym uczestniczyli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------------------------------|-----------------------|---|
| <i>Kume 2014 [377]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, prospektywne, w którym uczestniczyli chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Lang 2011 [378]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS z aktywnością od łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Lazzerini 2015 [379]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby; tylko 3 z 17 chorych przyjmowało dodatkowo MTX |
| <i>Lauper 2019 [380]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie typu rejestr obejmujące chorych m.in. z badania <i>Gabay 2015</i> . Badanie dotyczące porównania TOC+csDMARD vs TOC w monoterapii vs anti-TNF+csDMARD vs anti-TNF w monoterapii u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Lee 2015b [381]</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania RCT, w której analizowano chorych ze względu na stężenie IL-17A |
| <i>Lee 2015 [382]</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>MEASURE</i> , zawierająca wyniki dotyczące zmian w lipoproteinach osocza, oznaczanych przy pomocy chromatografii SEC (nie przedstawiono punktów końcowych mogących stanowić uzupełnienie wyników z publikacji <i>McInnes 2015</i>) |
| <i>Lee 2017 [383]</i> | Niewłaściwa metodyka | Errata do publikacji <i>Lee 2015b</i> |
| <i>Leffers 2011 [384]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej leczonych TOC oraz abataceptem; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Leon 2018 [385]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej leczonych bDMARD; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Li 2016 [386]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne, w którym oceniano mechanizm działania TOC |
| <i>Li 2017 [387]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Lim 2017 [388]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Lin 2017 [389]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby (wyniki łącznie dla 4 i 8 mg TOC) |
| <i>Lindegaard 2016 [390]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie dotyczące porównania szybkiej infuzji TOC (31 minut) ze standardową (60 minut) |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------------------|-----------------------|---|
| <i>Liu 2010</i> [391] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja dotycząca wyników badania ekspresji m.in. limfocytów CD4; analiza punktów końcowych niespełniających kryteriów analizy |
| <i>Machado-Alba 2014</i> [392] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące działań niepożądanych związanych z leczeniem poszczególnymi DMARD (brak danych dotyczących umiarkowanej aktywności RZS) |
| <i>Mahlich 2016</i> [393] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące cech mających wpływ na inicjację terapii biologicznej |
| <i>Mahmood 2017</i> [394] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Makino 2014</i> [395] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Makrilakis 2014</i> [396] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne chorych RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Maldonado-Montoro 2018</i> [397] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym oceniano czynniki kliniczne i polimorfizm jako predyktory odpowiedzi na TOC; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Maldonado-Montoro 2016</i> [398] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym oceniano kliniczne i genetyczne czynniki jako predyktory odpowiedzi na TOC; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Maneiro 2013</i> [399] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyli chorzy z niską aktywnością choroby |
| <i>Mariette 2011</i> [400] | Niewłaściwa metodyka | Badanie rejestrowe, w którym nie przedstawiono danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Matsuno 2015</i> [401] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne chorych RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Mena-Vazquez 2019</i> [402] | Niewłaściwa populacja | Badanie jednoramienne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (DAS28 $\geq 3,2$; średnia 5,4 (SD=1,4)). Nie przedstawiono danych w podgrupie chorych na RZS o umiarkowanej aktywności |
| <i>Mercer 2017</i> [403] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Mesko 2012</i> [404] | Niewłaściwa metodyka | Badanie oceniające biomarkery genetyczne u chorych leczonych TOC |
| <i>Miva 2017</i> [405] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Miyagawa 2013</i> [406] | Niewłaściwa metodyka | Seria przypadków (N=5) |
| <i>Mohr 2011</i> [407] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Mokuda 2013</i> [408] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o łagodnej aktywności choroby (DAS28 <3,0) |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-----------------------------|-----------------------|---|
| <i>Monemi 2016</i> [409] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne przedstawiające dane dotyczące bezpieczeństwa TOC na podstawie kilku rejestrów, zarówno włączonych do analizy jak i niespełniających kryteriów (badań wykluczonych) |
| <i>Monti 2017</i> [410] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja zawierająca dane z rejestru <i>LORHEN</i> dotyczące czynników wpływających na wybór pierwszej i kolejnych terapii biologicznych u chorych na RZS; brak danych dotyczących aktywności choroby |
| <i>Morel 2017</i> [411] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Morgues 2015</i> [412] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Mori 2012</i> [413] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Mori 2012b</i> [414] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne oceniające wpływ terapii TOC na powstawanie przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Mori 2012c</i> [415] | Niewłaściwa metodyka | Seria przypadków (N=5) |
| <i>Mori 2013</i> [416] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne oceniające wpływ terapii TOC na powstawanie przeciwciał po szczepieniu przeciwko; brak wyników w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Mori 2012d</i> [417] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Mori 2015</i> [418] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne (na podstawie rejestru <i>ACTRA-RI</i>) chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Mori 2017</i> [419] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Mori 2019</i> [420] | Niewłaściwa populacja | Publikacja do badania <i>ACTRA-RI</i> niewłączonego do analizy. Brak informacji o stopniu nasilenia choroby |
| <i>Morrisroe 2015</i> [421] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Moura 2017</i> [422] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, jednoramienne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Mueller 2017</i> [423] | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Muhammad 2011</i> [424] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby (oceniało |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-----------------------------|-----------------------|---|
| | | wpływ terapii na limfocyty B, przy czym próbki pochodzą od 7 chorych leczonych TOC) |
| <i>Muller 2014 [425]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie wpływu terapii bDMARD na transkrypcje lncRNA, przy czym próbki pochodzą od 5 chorych leczonych TOC |
| <i>Murota 2016 [426]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące 3 grup chorych: nieleczonych wcześniej MTX, po niepowodzeniu terapii MTX i leczonych następnie ABA lub TOC oraz po niepowodzeniu MTX i leczonych INF; brak danych dla podgrupy chorych o umiarkowanej aktywności choroby |
| <i>Nagai 2018 [427]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne analizujące profil bezpieczeństwa terapii biologicznych. W badaniu w grupie TOC (N=7) uczestniczyli chorzy o niskiej aktywności choroby (DAS28: średnia=2,25). |
| <i>Nagamine 2009 [428]</i> | Niewłaściwa metodyka | Seria przypadków (N=7) |
| <i>Nagashima 2008 [429]</i> | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Nagashima 2010 [430]</i> | Niewłaściwa metodyka | Sprostowanie publikacji i opis przypadku |
| <i>Nakagawa 2017 [431]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące chorych na RZS o aktywności aktywnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Nakajima 2016 [432]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym analizowano wpływ terapii TOC na przebieg ciąży u 61 kobiet chorych na RZS |
| <i>Nakamura 2016b [433]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby oraz brak dokładnych danych na temat zastosowanej dawki leku |
| <i>Nakamura 2016 [434]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne, w którym analizowano chorych na RZS poddanych terapii bDMARDs, w podziale ze względu na nosicielstwo wirusa HIV |
| <i>Nakashima 2010 [435]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Nakashima 2013 [436]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Nakashima 2014 [437]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Nakashita 2014 [438]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Narvaez 2015 [439]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną dotyczące porównania TOC+MTX względem LEF+MTX u chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------------------------------------|-------------------------|---|
| <i>Narvez 2016</i> [440] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Nisar 2015</i> [441] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne przeprowadzone z udziałem chorych poddanych terapii biologicznej z powodu RZS, w którym nie przedstawiono danych dotyczących aktywności choroby oraz szczegółów dotyczących zastosowanej interwencji |
| <i>Nishimoto 2008</i> [442] | Niewłaściwa interwencja | Badanie randomizowane <i>SATORI</i> , w którym porównywano TOC+PLC vs PLC+MTX u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej |
| <i>Nishimoto 2008b</i> [443] | Niewłaściwa interwencja | Publikacja do badania randomizowanego <i>SATORI</i> , w którym porównywano TOC+PLC vs PLC+MTX u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej |
| <i>Nishimoto 2014c</i> [444] | Niewłaściwa interwencja | Publikacja do badania randomizowanego <i>SATORI</i> , w którym porównywano TOC+PLC vs PLC+MTX u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej |
| <i>Nishimoto 2014</i> [445] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>DREAM</i> , w której przedstawiono wyniki dla chorych uczestniczących w badaniach dla TOC stosowanego w monoterapii w czasie 52 tyg. |
| <i>Nishimoto 2014b</i> [446] | Niewłaściwa metodyka | Badanie <i>RESTORE</i> , do którego włączono wszystkich uczestników badania <i>DREAM</i> , którzy utracili odpowiedź na leczenie i zastosowano u nich ponowne leczenie TOC+PLC lub PLC+MTX |
| <i>Nishina 2013</i> [447] | Niewłaściwa metodyka | Badanie zależności odpowiedzi od stężenia rozpuszczalnego receptora cytokiny IL-6 lub związanego z membraną; brak wyników w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej |
| <i>Nishiyama 2012</i> [448] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne, w którym uczestniczyło 6 chorych otrzymujących TOC |
| <i>Notario Ferreira 2016</i> [449] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o umiarkowanej do ciężkiej aktywności; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Ogata 2010</i> [450] | Niewłaściwa metodyka | Korespondencja |
| <i>Ogata 2014</i> [451] | Niewłaściwa interwencja | Badanie <i>MUSASHI</i> , w których TOC s.c. podawano w dawce innej niż podstawowo zalecana w ChPL RoActemra®. Badanie to było szczegółowo omawiane w poprzednim wniosku refundacyjnych ocenianym przez AOTMiT. |
| <i>Ogata 2015</i> [452] | Niewłaściwa interwencja | Badanie <i>MUSASHI</i> , w których TOC s.c. podawano w dawce innej niż podstawowo zalecana w ChPL RoActemra®. Badanie to było szczegółowo omawiane w poprzednim wniosku refundacyjnym ocenianym przez AOTMiT. |
| <i>Ogata 2015b</i> [453] | Niewłaściwa interwencja | Badanie <i>MUSASHI</i> , w których TOC s.c. podawano w dawce innej niż podstawowo zalecana w ChPL RoActemra®. Badanie to było szczegółowo omawiane w poprzednim wniosku refundacyjnym ocenianym przez AOTMiT. |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------------------------------|-----------------------|--|
| <i>Ogata 2017 [454]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie <i>SHINOBI</i> , w którym tylko ok. 20% chorych było uprzednio poddanych terapią MTX |
| <i>Ohsugi 2008 [455]</i> | Niewłaściwa metodyka | Komentarz do badania <i>OPTION</i> |
| <i>Ohta 2014 [456]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie dotyczące porównania 2 dawek TOC s.c. (81 vs 162 mg) |
| <i>Okamura 2014 [457]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Okano 2015 [458]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Ormseth 2016 [459]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Pappas 2016 [460]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby (analiza wyników rejestru <i>CORRONA</i>) |
| <i>Pascart 2016 [461]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, retrospektywne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej dotyczące porównania TC z ABA i RCX; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Patel 2009 [462]</i> | Niewłaściwa metodyka | Komentarz do badania <i>AMBITION</i> |
| <i>Patschan 2014 [463]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, w którym porównywano TOC (brak dawki) vs MTX vs anty-TNF i vs rytuksymab; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Paul 2018 [464]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej dotyczące porównania TOC vs TOF vs DMARD; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Pawer 2019 [465]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie typu rejestr obejmujące chorych leczonych TOC lub anty-TNF. Brak informacji o stopniu nasilenia choroby |
| <i>Pers 2015 [466]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Pers 2016 [467]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Pinto 2013 [468]</i> | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Prezsnchez 2017 [469]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie kohortowe, w którym u chorych w populacji umiarkowanej do ciężkiej dokonano mechanistycznej analizy <i>in vitro</i> |
| <i>Protogerou 2011 [470]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Provan 2015 [471]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, prospektywne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------------------------|-----------------------|---|
| | | danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Ramos-Remus 2008 [472] | Niewłaściwa metodyka | Komentarz do badania <i>OPTION</i> |
| Rao 2015 [473] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Reiss 2015 [474] | Niewłaściwa populacja | Publikacja do badania randomizowanego (<i>ACT-RAY</i>), w którym porównywano TOC+MTX vs TOC+PLC, niezależnie od wcześniejszej terapii MTX |
| Richez 2012 [475] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Roberts 2017 [476] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne <i>CEDAR</i> dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Rocchi 2014 [477] | Niewłaściwa metodyka | Komentarz |
| Roll 2011 [478] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, prospektywne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Romano 2018 [479] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Romao 2015 [480] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych na RZS o aktywności łagodnej do umiarkowanej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Roux 2011 [481] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| Rutherford 2018 [482] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne analizujące profil bezpieczeństwa terapii biologicznych. W badaniu w grupie TOC uczestniczyli chorzy o ciężkiej aktywności choroby (DAS28: średnia=6,1 (SD=1,3)). |
| Sagawa 2011 [483] | Niewłaściwa metodyka | Seria przypadków (N=4) |
| Sahraoui 2014 [484] | Niewłaściwa metodyka | Badanie przeprowadzone na poziomie komórkowym (<i>in vitro</i>) |
| Saiki 2017 [485] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym celem było dokonanie oceny podawania TOC z częstością co 5-6 tygodni (zgodnie z ChPL TOC i.v. podaje się co 4 tygodnie) |
| Saito 2017 [486] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne przeprowadzone z udziałem chorych na RZS o niskiej aktywności choroby |
| Saito 2017b [487] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne w którym oceniano skuteczność TOC w zależności od częstości jego podawania w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Samson 2012 [488] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------------------------|-------------------------|--|
| Sanayama 2014 [489] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Saroux 2016 [490] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Sato 2015 [491] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne retrospektywne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Scherlinger 2017 [492] | Niewłaściwa metodyka | Opis 3 przypadków |
| Shimamoto 2013 [493] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Shimizu 2017 [494] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Shono 2018 [495] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| Siebuhr 2013 [496] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>LITHE</i> zawierająca wyniki dla markerów progresji radiograficznej, głównie MMP-3 (w publikacji nie przedstawiono wyników mogących stanowić uzupełnienie wyników uzyskanych z innych publikacji do tego badania) |
| Siebuhr 2018 [497] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>LITHE</i> zawierająca wyniki dla markerów progresji radiograficznej (w publikacji nie przedstawiono wyników mogących stanowić uzupełnienie wyników uzyskanych z innych publikacji do tego badania) |
| Sieper 2014 [498] | Niewłaściwa populacja | Badanie dotyczące chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa |
| Sigaux 2016 [499] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyli chorzy poddani uprzednio terapii bDMARD |
| Smolen 2011b [500] | Niewłaściwa metodyka | Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>LITHE</i> (brak danych mogących stanowić uzupełnienie analizy) |
| Snir 2011 [501] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Song 2013 [502] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Sparsa 2014 [503] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| Stamm 2018 [504] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Strand 2012 [505] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>RADIATE</i> (wykluczonego z analizy na podstawie publikacji <i>Emery 2008</i>) |
| Strand 2017 [506] | Niewłaściwa interwencja | Badanie dotyczące TOC stosowanego w monoterapii |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------------|-----------------------|--|
| <i>Strang</i> 2013 [507] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne dotyczące chorych leczonych uprzednio bDMARDs |
| <i>Strangfeld</i> 2017 [508] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne, w którym większość chorych była poddana uprzednio terapii bDMARDs |
| <i>Suzuki</i> 2014 [509] | Niewłaściwa metodyka | Korespondencja |
| <i>Suzuki</i> 2016 [510] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne przeprowadzone dla 10 chorych; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Suzuki</i> 2018 [511] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące porównania TOC względem ABA oraz anti-TNF, w którym w grupie TOC było 8 chorych |
| <i>Tada</i> 2016 [512] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Takabayashi</i> 2018 [513] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Takabayashi</i> 2019 [514] | Niewłaściwa populacja | Badanie typu rejestr. Brak informacji o stopniu nasilenia choroby |
| <i>Takahashi</i> 2013 [515] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Takahashi</i> 2014 [516] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne, którego celem była ocena stężenia KL-6 u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej |
| <i>Takai</i> 2015 [517] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS oraz osób zdrowych; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Takamura</i> 2013 [518] | Niewłaściwa metodyka | Badanie dotyczące oceny stężenia KL-6 u chorych na RZS poddanych terapii TOC; brak danych na temat dawkowania TOC oraz danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Takase</i> 2014 [519] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne dotyczące oceny związku pomiędzy terapią a występowaniem tocznia; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Takeushi</i> 2011 [520] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyli chorzy w większości leczeni uprzednio bDMARD |
| <i>Tan</i> 2017 [521] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyli chorzy w większości leczeni uprzednio bDMARD |
| <i>Tanaka</i> 2013 [522] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyli chorzy leczeni uprzednio bDMARD |
| <i>Tanaka</i> 2018 [523] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne analizujące jakość życia u chorych otrzymujących TOC lub csDMARD. W badaniu w grupie TOC uczestniczyli chorzy o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby (średnia DAS28 wynosiła 5,11 oraz 5,55). Brak wyników w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej. |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|----------------------------------|-------------------------|---|
| <i>Teitsma 2017</i> [524] | Niewłaściwa populacja | Badanie, w którym uczestniczyli chorzy niepoddani wcześniej terapii DMARD, będący we wczesnej fazie RZS |
| <i>Teitsma 2017b</i> [525] | Niewłaściwa populacja | Badanie, w którym uczestniczyli chorzy niepoddani wcześniej terapii DMARD, będący we wczesnej fazie RZS |
| <i>Terpos 2011</i> [526] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Thiolat 2014</i> [527] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Thonhofer 2011</i> [528] | Niewłaściwa metodyka | Opis 2 przypadków |
| <i>Tournadre 2017</i> [529] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Traki 2014</i> [530] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Uda 2013</i> [531] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Uno 2015</i> [532] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>van Herwaarden 2014</i> [533] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Vinicki 2013</i> [534] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Vinicki 2015</i> [535] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| <i>Wakabayashi 2011b</i> [536] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne uzyskania korzyści terapeutycznych po zmianie terapii z INF na TOC lub na ETA |
| <i>Walker 2015</i> [537] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne przeprowadzone z udziałem chorych leczonych uprzednio bDMARD |
| <i>Watanabe 2014</i> [538] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| <i>Watanabe 2019</i> [539] | Niewłaściwa populacja | Badanie kohortowe oceniające ryzyko reaktywacji wirusa HBV u chorych na RZS otrzymujących bDMARDs, w tym TOC. Nie podano informacji na temat aktywności choroby |
| <i>Wei 2017</i> [540] | Niewłaściwa populacja | Retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące chorych poddanych uprzednio terapii bDMARD |
| <i>Weinblatt 2013</i> [541] | Niewłaściwa interwencja | Badanie randomizowane dotyczące porównania TOC 4 mg + MTX względem TOC 8 mg + MTX oraz TOC 8 mg |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-----------------------|-----------------------|--|
| | | w monoterapii, przeprowadzone w populacji chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego |
| Welsh 2016 [542] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne uzyskania korzyści terapeutycznych po zmianie terapii z INF na TOC lub na ETA |
| Wendling 2013 [543] | Niewłaściwa metodyka | Komentarz do badania TOWARD |
| Wright 2015 [544] | Niewłaściwa metodyka | Korespondencja |
| Wunderlich 2016 [545] | Niewłaściwa metodyka | Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Yabe 2013 [546] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne dotyczące 122 chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, poddanych terapii TOC i.v.; brak danych w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Yokoe 2018 [547] | Niewłaściwa populacja | Badanie obserwacyjne. Chorzy otrzymujący TOC i.v. co 4 tygodnie o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (zakres DAS28: 3,8; 5,6). Brak informacji o wcześniejszym leczeniu csDMARD. Brak wyników w podgrupie chorych na RZS o aktywności umiarkowanej. |
| Yamada 2014 [548] | Niewłaściwa metodyka | Opis przypadku |
| Yamamoto 2015 [549] | Niewłaściwa metodyka | Badanie postmarketingowe, długookresowe dotyczące oceny bezpieczeństwa TOC. Nie przedstawiono danych na temat zastosowanej dawki i sposobu podania leku, wcześniejszej terapii DMARD oraz na temat aktywności RZS |
| Yamanaka 2011 [550] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne, jednoramienne. brak danych w grupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Yanagida 2014 [551] | Niewłaściwa metodyka | Opis serii przypadków (N=7) |
| Yazici 2013 [552] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania RCT Yazici 2012 przedstawiająca wyniki dla porównania TOC i.v. + csDMARD vs PLC+csDMARD w czasie 7 dni od pierwszej infuzji |
| Yokoe 2011 [553] | Niewłaściwa metodyka | Badanie nierandomizowane, dotyczące porównania TOC i.v. vs INF u chorych na RZS oceniające stężenie MMP-3 |
| Yonekura 2017 [554] | Niewłaściwa metodyka | Badanie kohortowe z udziałem chorych na RZS. Celem opracowania była ocena częstości występowania gruźlicy u chorych poddanych terapii bDMARD |
| Yuasa 2013 [555] | Niewłaściwa metodyka | Badanie terapii bDMARD. Wyszczególniono grupę z umiarkowaną/ciężką aktywnością vs niską aktywnością. Umiarkowana aktywność choroby dotyczyła 23% chorych; brak oddzielnych wyników dla tej grupy chorych |
| Yun 2015 [556] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Yun 2015b [557] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Yun 2017 [558] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|------------------|-------------------------|--|
| Zhang 2013 [559] | Niewłaściwa interwencja | Badanie RCT, dotyczące porównania farmakodynamiki i farmakokinetyki TOC s.c. vs TOC i.v. |
| Zhang 2015 [560] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |
| Zhang 2016 [561] | Niewłaściwa metodyka | Badanie retrospektywne. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością choroby |

7.6.3. III etap

Tabela 111.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------|-------------------------|---|
| Akdemir 2017 [562] | Niewłaściwa populacja | Publikacja do badania <i>IMPROVED</i> , w którym uczestniczyli chorzy nieleczeni uprzednio csDMARD |
| Abu-Zaid 2017 [563] | Niewłaściwa populacja | Badanie u chorych na RZS z chorobami współistniejącymi |
| Apsangikar 2018 [564] | Niewłaściwy komparator | W badaniu porównywano ADA+MTX względem leku biopodobnego ADA+MTX. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. |
| Bergstra 2017 [565] | Niewłaściwa populacja | Publikacja do badania <i>IMPROVED</i> , w którym uczestniczyli chorzy nieleczeni uprzednio csDMARD |
| Burmester 2016 [566] | Niewłaściwa interwencja | Badanie randomizowane dotyczące porównania ADA w monoterapii względem sarilumabu u chorych na RZS z ciężką aktywnością choroby |
| Cohen 2017 [567] | Niewłaściwy komparator | W badaniu porównywano ADA+MTX względem leku biopodobnego ADA+MTX. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. |
| Cohen 2018 [568] | Niewłaściwy komparator | W badaniu porównywano ADA+MTX względem leku biopodobnego ADA+MTX. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. |
| Corrado 2017 [569] | Niewłaściwy komparator | W badaniu porównywano adalimumab względem infliksymabu i etanerceptu. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego |
| Fleischmann 2016a [570] | Niewłaściwy komparator | W badaniu porównywano adalimumab względem abataceptu. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego |
| Fleischmann 2012 [571] | Niewłaściwa interwencja | Tofacytyrib w badaniu podawano doustnie (sposób podania niezgodny z ChPL). |
| Fleischmann 2017 [572] | Niewłaściwa interwencja | Tofacytyrib w badaniu podawano doustnie (sposób podania niezgodny z ChPL). |
| Gabay 2016 [573] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>ADACTA</i> . Badanie włączone w II etapie przeglądu systematycznego. Brak dodatkowych wyników do badania spełniających kryterium punktów końcowych |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------------|----------------------------|---|
| <i>Genovese 2018 [574]</i> | Niewłaściwy komparator | W badaniu porównywano ADA+MTX względem leku biopodobnego ADA+MTX. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. |
| <i>Goss 2018 [575]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT przeprowadzone z udziałem chorych we wczesnej fazie RZS porównujące dwie dawki ADA+MTX względem siebie |
| <i>Heftdal 2017 [576]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT dotyczące populacji chorych we wczesnym stadium RZS, którzy nie byli uprzednio leczeni csDMARD |
| <i>Heimans 2016 [577]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT dotyczące populacji chorych we wczesnym stadium RZS, którzy nie byli uprzednio leczeni csDMARD |
| <i>Hoff 2011 [578]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT dotyczące populacji chorych we wczesnym stadium RZS, którzy nie byli uprzednio leczeni csDMARD |
| <i>Huffstutter 2017 [579]</i> | Niewłaściwa interwencja | Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy uprzednio zrandomizowani do terapii ADA + MTX vs ETA + MTX i którzy w ramach zmiany terapii kontynuowali przyjmowanie MTX i rozpoczęli terapię GOL; brak możliwości wykonania porównania pośredniego |
| <i>Jamal 2009 [580]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT dotyczące populacji chorych we wczesnym stadium RZS, którzy nie byli uprzednio leczeni csDMARD |
| <i>Jamshidi 2017 [581]</i> | Niewłaściwy komparator | W badaniu porównywano ADA+MTX względem leku biopodobnego ADA+MTX. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. |
| <i>Jani 2016 [582]</i> | Niewłaściwy komparator | W badaniu porównywano ADA+MTX względem leku biopodobnego ADA+MTX. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. |
| <i>Jobanputra 2012 [583]</i> | Niewłaściwy komparator | W badaniu porównywano ADA względem leku etanerceptu. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. |
| <i>Kaeley 2016 [584]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie RCT dotyczące porównania ADA vs MTX w dwóch dawkach względem siebie |
| <i>Kavanaugh 2012 [585]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT dotyczące populacji chorych we wczesnym stadium RZS, którzy nie byli uprzednio leczeni csDMARD |
| <i>Kennedy 2014 [586]</i> | Niewłaściwa interwencja | Chorzy otrzymywali dodatkowo leki przeciwmalaryczne. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego |
| <i>Keystone 2013 [587]</i> | Niewłaściwa metodyka | W publikacji przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 10 lat. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego |
| <i>Keystone 2017 [588]</i> | Niewłaściwe punkty końcowe | Brak zbieżnych punktów końcowych z wynikami badań analizowanych dla TOC; brak możliwości wykonania porównania pośredniego |
| <i>L'ami 2018 [589]</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania obserwacyjnego. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|--------------------------------|----------------------------|---|
| <i>Landewé 2015 [590]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT dotyczące populacji chorych we wczesnym stadium RZS, którzy nie byli uprzednio leczeni csDMARD |
| <i>Michaud 2019 [591]</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>RA-BEAM</i> , w którym oceniano zmęczenie, objawy bólowe oraz produktywność u chorych. Brak możliwości zestawienia w ramach porównania pośredniego |
| <i>Miyasaka 2008 [592]</i> | Niewłaściwa interwencja | Badanie RCT dotyczące porównania 3 dawek ADA w monoterapii względem PLC |
| <i>Navarro 2014 [593]</i> | Niewłaściwa metodyka | Protokół do badania <i>SWITCH</i> |
| <i>Porter 2016 [594]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie RCT dotyczące porównania rytuksymabu względem leków anti-TNF; wyniki dla grupy anti-TNF przedstawiono łącznie |
| <i>Rau 2004 [595]</i> | Niewłaściwa interwencja | W badaniu ADA podawano chorym w niewłaściwym dawkowaniu (w dawce podawanej w mg/kg). |
| <i>Schiff 2013 [596]</i> | Niewłaściwy komparator | W badaniu porównywano adalimumab względem abataceptu. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. |
| <i>Smolen 2014 [597]</i> | Niewłaściwa metodyka | Errata do badania <i>OPTIMA</i> |
| <i>Smolen 2014 [598]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT dotyczące populacji chorych we wczesnym stadium RZS, którzy nie byli uprzednio leczeni csDMARD |
| <i>Smolen 2016 [599]</i> | Niewłaściwy komparator | W badaniu porównywano adalimumab względem certolizumabu. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. |
| <i>Strand 2018 [600]</i> | Niewłaściwa interwencja | Badanie randomizowane dotyczące porównania ADA w monoterapii względem sarilumabu w monoterapii |
| <i>Strand 2016 [601]</i> | Niewłaściwe punkty końcowe | W publikacji nie analizowano punktów końcowych ocenianych w ramach niniejszego raportu. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego. |
| <i>Strand 2012 [602]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT dotyczące populacji chorych we wczesnym stadium RZS, którzy nie byli uprzednio leczeni csDMARD |
| <i>Takeuchi 2014 [603]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT dotyczące populacji chorych we wczesnym stadium RZS, którzy nie byli uprzednio leczeni csDMARD |
| <i>Taylor 2018 [604]</i> | Niewłaściwa interwencja | Badanie randomizowane dotyczące porównania ADA w monoterapii względem sirukumabu w monoterapii. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. |
| <i>Taylor 2013 [605]</i> | Niewłaściwa interwencja | Badanie randomizowane dotyczące porównania ADA w monoterapii względem FOSTA w monoterapii w populacji chorych leczonych i nieleczonych uprzednio MTX |
| <i>Taylor 2019 [606]</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do badania <i>RA-BEAM</i> , w którym oceniano objawy bólowe u chorych. Brak możliwości zestawienia w ramach porównania pośredniego. |
| <i>Van De Putte 2004 [607]</i> | Niewłaściwa interwencja | Badanie randomizowane dotyczące porównania dwóch dawek ADA w monoterapii oraz względem PLC |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-----------------------------------|-------------------------|--|
| <i>van Eijk 2012 [608]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy nieleczeni uprzednio csDMARD |
| <i>Van Herwaarden 2015 [609]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie RCT przeprowadzone w celu porównania ADA w monoterapii względem etanerceptu w populacji chorych na RZS o łagodnej do umiarkowanej aktywności. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego. |
| <i>van Vollenhoven 2011 [610]</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie RCT porównujące atatacept vs PLC, Adalimumab podawano dodatkowo w monoterapii w grupie niezaślepionej. |
| <i>Wallenstein 2016 [611]</i> | Niewłaściwa populacja | Badanie dotyczące porównania ADA vs PLC, jedynie 30% chorych stosowało dodatkowo csDMARD (leki antymalaryczne). Średni wynik wskaźnika DAS28 wynosił około 6,5, a u części chorych stosowano uprzednio anty-TNF. W badaniu nie wyszczególniono danych dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. |
| <i>Weinblatt 2018b [612]</i> | Niewłaściwa metodyka | Przedłużenie badania <i>Weinblatt 2018</i> . |
| <i>Weinblatt 2018 [613]</i> | Niewłaściwa interwencja | Badanie RCT dotyczące porównania ADA w monoterapii względem leku biopodobnego ADA w monoterapii. |
| <i>Weinblatt 2013 [614]</i> | Niewłaściwy komparator | W badaniu porównywano adalimumab względem abataceptu. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. |
| <i>Weisman 2003 [615]</i> | Niewłaściwa interwencja | W badaniu podawano ADA w niewłaściwym dawkowaniu. Lek podawano dożylnie w dawce 0,25, 0,5, 1, 3 lub 5 mg/kg. |

7.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 112.
Kryteria Cook

| Kryteria Cook | Tak/Nie |
|---|---------|
| Sprecyzowane pytanie badawcze: | |
| Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: | |
| Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: | |
| Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: | |
| Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: | |
| Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów) | |

Tabela 113
Skala AMSTAR 2

| Domena | | Publikacja | | Publikacja | |
|--------|---|------------------|------------|------------------|-----------|
| | | Domena krytyczna | Odpowiedź | Domena krytyczna | Odpowiedź |
| 1. | Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO? | | Tak Nie | | |
| 2. | Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu? | TAK | Tak Nie | | |
| 3. | Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji? | | Tak Nie | | |
| 4. | Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? | TAK | Tak Nie | | |
| 5. | Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków? | | Tak Nie | | |
| 6. | Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków? | | Tak Nie | | |
| 7. | Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia? | TAK | Tak Nie | | |
| 8. | Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze | | Tak | | |

| Domena | | Publikacja | | Publikacja | |
|----------------------------------|---|---|------------|------------------|-----------|
| | | Domena krytyczna | Odpowiedź | Domena krytyczna | Odpowiedź |
| | schematem PICO) charakterystykę badań włączonych? | | Nie | | |
| 9. | Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania? | TAK | Tak Nie | | |
| 10. | Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań? | | Tak Nie | | |
| 11. | Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) | TAK | Tak Nie | | |
| 12. | Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) | | Tak Nie | | |
| 13. | Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań? | TAK | Tak Nie | | |
| 14. | Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu? | | Tak Nie | | |
| 15. | Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych) | TAK | Tak Nie | | |
| 16. | Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu? | | Tak Nie | | |
| Jakość przeglądu systematycznego | | wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska | | | |

- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przeгляд systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeгляду – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeгляду systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 114.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

| Pytanie | Odpowiedź Tak/Nie | Punktacja 1/0 |
|--|-------------------|---------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane? | | |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? | | |
| Czy podano informacje o utracie chorych z badania? | | |
| Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę? | | |
| Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę? | | |
| Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji? | | |
| Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia? | | |
| SUMA PUNKTÓW | | |

Tabela 115.
Ocena jakości danych wg skali NICE

| Pytanie | Odpowiedź Tak/Nie | Punktacja 1/0 |
|--|-------------------|---------------|
| 1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku? | | |
| 2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany? | | |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane? | | |
| 4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe? | | |
| 5. Czy dane były poprawnie analizowane? | | |

| Pytanie | Odpowiedź Tak/Nie | Punktacja 1/0 |
|--|----------------------|------------------|
| 6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno? | | |
| 7. Czy opisano jasno wyniki badania? | | |
| 8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)? | | |
| SUMA PUNKTÓW | | |

Tabela 116.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

| Rodzaj badania: |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska |
| Czynniki obniżające jakość danych: |
| <ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1) |
| Czynniki zwiększające jakość danych: |
| <ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1) |

Tabela 117.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

| Domena | Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu) | Ocena ryzyka |
|--|--|--|
| Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>) | | |
| Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>) | Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne) | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>) | Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych. | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia |

| Domena | Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu) | Ocena ryzyka |
|--|---|--|
| Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias) | | |
| Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne. | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias) | | |
| Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne. | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias) | | |
| Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup) | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias) | | |
| Wybiórcze raportowanie | Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski. | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Inne rodzaje błędów (ang. other bias) | | |
| Inne źródła błędów | Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich. | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia |

Tabela 118.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

| Typ badania | Rodzaj badania | Opis podtypu |
|----------------------------|----------------|--|
| Przegląd systematyczny RCT | IA | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT |

| Typ badania | Rodzaj badania | Opis podtypu |
|--|----------------|---|
| | IB | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy |
| Badanie eksperymentalne | IIA | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją |
| | IIB | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją |
| | IIC | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ |
| | IID | Badanie jednoramienne |
| Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | IIIA | Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych |
| | IIIB | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną |
| | IIIC | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną |
| | IIID | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną |
| | IIIE | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) |
| Badanie opisowe | IVA | Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ |
| | IVB | Seria przypadków - badanie posttest ⁵ |
| | IVC | Inne badanie grupy pacjentów |
| | IVD | Opis przypadku |
| Opinia ekspertów | V | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów |

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 119.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji, [mies.] | Interwencja | | Kontrola | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|---|---------------------------|-------------|---|----------|---|-------------|-------------|----|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| | | | | | | | | |
| GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego – | | | | | | | | |

Tabela 120.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

| Badanie (publikacja) | Okres obserwacji, mediana [mies.] | Interwencja | | Kontrola | | MD (95% CI) | IS |
|---|-----------------------------------|---------------|---|---------------|---|-------------|----|
| | | Średnia, (SD) | N | Średnia, (SD) | N | | |
| | | | | | | | |
| GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego | | | | | | | |

7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 121.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań | | |
|--|--|---|
| Nr | Zadanie | Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1. | Opis problemu zdrowotnego | Tak, Analiza problemu decyzyjnego [8] |
| 2. | Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji | Tak, Analiza problemu decyzyjnego [8] |
| 3. | Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania | Tak, Analiza problemu decyzyjnego [8] |
| 4. | Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań. | Tak, Rozdział 3.4 i 3.5 |
| 5. | Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej | Tak, Rozdział 3.3.3 |
| 6. | Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną | Tak, Rozdziały 3.10, 3.11, 3.13, 3.14, 3.16, 3.17, 3.18, 3.20, 3.21, 3.23, 3.24 |
| 7. | Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu | Tak, Rozdział 3.4.3, 3.5.3 |
| 8. | Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych | Tak, Rozdział 7.2 i 7.3 |

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań | | |
|--|--|--|
| Nr | Zadanie | Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 9. | Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu | Tak, Rozdziały 3.4.3, 3.5.3 i 7.6 |
| 10. | Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem: | |
| 10.1 | Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej | Tak, Rozdział 3.8.1 i 7.4 |
| 10.2 | Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | Tak, Rozdział 3.8.1 i 7.4 |
| 10.3 | Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii | Tak, Rozdział 3.8.1 i 7.4 |
| 10.4 | Charakterystyki grupy osób badanych | Tak, Rozdział 3.8.1 i 7.4 |
| 10.5 | Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane | Tak, Rozdział 3.8.1 i 7.4 |
| 10.6 | Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu | Tak, Rozdział 7.4 |
| 10.7 | Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem | Tak, Rozdział 7.4 |
| 10.8 | Wskazania źródeł finansowania badania | Tak, Rozdział 7.4 |
| 11. | Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej | Tak, Rozdziały 3.10, 3.11, 3.13, 3.14, 3.16, 3.17, 3.18, 3.20, 3.21, 3.23, 3.24 |
| 12. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) | Tak, Rozdział 3.25 i 3.26 |

8. Spis tabel

| | |
|--|-----|
| Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I..... | 28 |
| Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II..... | 32 |
| Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III..... | 40 |
| Tabela 4. Charakterystyka przeglądu systematycznego <i>Ursini 2019</i> | 45 |
| Tabela 5 Skala AMSTAR 2..... | 45 |
| Tabela 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – badania RCT dla TOC..... | 55 |
| Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – badania jednoramienne dla TOC..... | 65 |
| Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – badania RCT dla ADA..... | 66 |
| Tabela 9. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy | 79 |
| Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook – badania dla TOC | 91 |
| Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook – badania dla ADA | 96 |
| Tabela 12. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje | 102 |
| Tabela 13. Częstość występowania odpowiedzi ACR20..... | 106 |
| Tabela 14. Częstość występowania odpowiedzi ACR50..... | 110 |
| Tabela 15. Częstość występowania odpowiedzi ACR70..... | 114 |

| | |
|---|------------|
| Tabela 16. Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych | 116 |
| Tabela 17. Różnica średnich wartości wskaźnika DAS28 uzyskanych w poszczególnych okresach obserwacji | 117 |
| Tabela 18. Częstość występowania niskiej aktywności choroby (DAS28≤3,2) | 118 |
| Tabela 19. Częstość występowania klinicznej remisji choroby (wynik w skali DAS28<2,6)..... | 120 |
| Tabela 20. Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku DAS28 (zmiana o >1,2 punktu względem wartości początkowej) | 123 |
| | |
| | |
| | 125 |
| | |
| | |
| | 127 |
| Tabela 23. Częstość występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 – chorzy na umiarkowaną postać RZS z nieprawidłową odpowiedzią na csDMARD (z DAS28 >3,2 i ≤5,1 na początku badania)..... | 129 |
| Tabela 24. Częstość występowania odpowiedzi ACR..... | 132 |
| Tabela 25. Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS28 po 24 tyg. względem wartości początkowych | 134 |
| Tabela 26. Częstość występowania klinicznej remisji i niskiej aktywności choroby wg skali DAS28 | 136 |
| Tabela 27. Częstość występowania odpowiedzi ACR20..... | 138 |
| Tabela 28. Częstość występowania odpowiedzi ACR50..... | 141 |

| | |
|---|------------|
| Tabela 29. Częstość występowania odpowiedzi ACR70..... | 144 |
| Tabela 30. Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi ACR20..... | 147 |
| Tabela 31. Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi ACR50..... | 150 |
| Tabela 32. Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi ACR70..... | 153 |
| Tabela 33. Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych | 156 |
| Tabela 34. Częstość występowania klinicznej remisji choroby wg skali DAS28 | 158 |
| Tabela 35. Częstość występowania niskiej aktywności choroby wg skali DAS28..... | 160 |
| Tabela 36. Porównanie pośrednie zmiany wartości wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych | 162 |
| Tabela 37. Porównanie pośrednie częstości występowania klinicznej remisji choroby | 164 |
| Tabela 38. Porównanie pośrednie częstości występowania niskiej aktywności choroby | 166 |
| Tabela 39. Zmiana średniej wartości wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych | 168 |
| Tabela 40. Częstość występowania zmiany aktywności choroby wg wskaźnika DAS28 | 169 |
| Tabela 41. Częstość występowania zgonu | 171 |
| Tabela 42. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem | 174 |
| Tabela 43. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem..... | 176 |
| Tabela 44. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych | 178 |

| | |
|--|------------|
| Tabela 45. Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) | 180 |
| Tabela 46. Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych | 182 |
| Tabela 47. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu immunologicznego | 186 |
| Tabela 48. Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego | 187 |
| Tabela 49. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego..... | 187 |
| Tabela 50. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ucha i błędnika | 188 |
| Tabela 51. Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca | 188 |
| Tabela 52. Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych..... | 189 |
| Tabela 53. Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit..... | 189 |
| Tabela 54. Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej | 190 |
| Tabela 55. Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych | 190 |
| Tabela 56. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 191 |
| Tabela 57. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi.. | 192 |
| Tabela 58. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania..... | 192 |
| Tabela 59. Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach | 193 |
| Tabela 60. Częstość występowania zaburzeń dot. procedur medycznych i chirurgicznych | 193 |
| Tabela 61. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem | 195 |

| | |
|--|------------|
| Tabela 62. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) | 198 |
| Tabela 63. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych | 200 |
| Tabela 64. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego..... | 203 |
| Tabela 65. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego..... | 204 |
| Tabela 66. Częstość występowania zaburzeń psychicznych | 205 |
| Tabela 67. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych | 205 |
| Tabela 68. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit | 207 |
| Tabela 69. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych | 210 |
| Tabela 70. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej..... | 211 |
| Tabela 71. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych | 212 |
| Tabela 72. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 213 |
| Tabela 73. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej..... | 215 |
| Tabela 74. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania | 217 |
| Tabela 75. Częstość występowania nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych..... | 220 |
| Tabela 76. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach..... | 230 |
| Tabela 77. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – chorzy na umiarkowaną postać RZS z nieprawidłową odpowiedzią na csDMARD (z DAS28 >3,2 i ≤5,1 na początku badania)..... | 232 |
| Tabela 78. Częstość występowania zgonów | 235 |

| | |
|--|------------|
| Tabela 79. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych | 237 |
| Tabela 80. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych..... | 241 |
| Tabela 81. Częstość występowania zmian wartości parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych | 244 |
| Tabela 82. Częstość występowania zgonu | 247 |
| Tabela 83. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem..... | 248 |
| Tabela 84. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych | 249 |
| Tabela 85. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych..... | 251 |
| Tabela 86. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem..... | 253 |
| Tabela 87. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit | 254 |
| Tabela 88. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem ADA+csDMARD..... | 255 |
| Tabela 89. Częstość występowania zgonu | 259 |
| Tabela 90. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych | 260 |
| Tabela 91. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych..... | 262 |
| Tabela 92. Częstość występowania zgonu | 268 |
| Tabela 93. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń)..... | 269 |
| Tabela 94. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń)..... | 271 |
| Tabela 95. Częstość występowania zgonu | 273 |
| Tabela 96. Częstość występowania działań niepożądanych | 274 |
| Tabela 97. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych | 275 |

| | |
|---|------------|
| Tabela 98. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń)..... | 277 |
| Tabela 99. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych..... | 278 |
| Tabela 100. Częstość występowania nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych..... | 280 |
| Tabela 101. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych na RZS leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami z grupy DMARD w okresach badań kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą lub po wprowadzeniu produktu do obrotu..... | 289 |
| Tabela 102. Częstość występowania działań niepożądanych leczonych tocilizumabem..... | 291 |
| Tabela 103. Zanotowane przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych TOC..... | 303 |
| Tabela 104. Liczba odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tocilizumabem..... | 305 |
| Tabela 105. Zakończone (nieopublikowane) i trwające badania kliniczne dla tocilizumabu w populacji docelowej..... | 326 |
| Tabela 106. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – etap I i II..... | 328 |
| Tabela 107. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – etap III | 328 |
| Tabela 108. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych | 329 |
| Tabela 109. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.. | 426 |
| Tabela 110. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap. | 431 |

| | |
|---|------------|
| Tabela 111. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap | 456 |
| Tabela 112. Kryteria Cook | 460 |
| Tabela 113 Skala AMSTAR 2 | 460 |
| Tabela 114. Ocena jakości danych wg skali Jadad | 462 |
| Tabela 115. Ocena jakości danych wg skali NICE | 462 |
| Tabela 116. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE | 464 |
| Tabela 117. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane | 464 |
| Tabela 118. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹ | 465 |
| Tabela 119. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych | 467 |
| Tabela 120. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych | 467 |
| Tabela 121. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 468 |

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....30

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....38

Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III.....43

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych wersja 3.0*, Warszawa 2016
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 35/2017 z dnia 12 czerwca 2017 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampulko-strzykawkki w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (M05, M06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”*
3. Anderson J., Caplan L., Yazdany J. i in., *Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice*, Arthritis Care Res 2012, 64 (5): 640-647
4. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 23.07.2019 r.)
5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra®*, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 23.07.2019 r.)
6. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1; 126 (5): 376-80
7. Dougados M., Schimidely N., Le Bars M. i in., *Evaluation of different methods used to assess disease activity in rheumatoid arthritis: analyses of abatacept clinical trial data*, Ann Rheum Dis 2009, 68: 484-489
8. Dziadek K., Nadzieja-Kozioł A., Wyszomierska J., *RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem) – analiza problemu decyzyjnego*, 2019, 1-151

-
9. EMA, *Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis*, 20 March 2015, 1-16
 10. Falcone, R. Cassone, F. Rossi i in., *Inter-observer agreement of the physician's global assessment of disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis*, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2005 (23): 113-116
 11. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. i in., *American College of Rheumatology Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis*, *Arthritis and Rheumatism* 1995, 38 (6): 727-735
 12. Fransen J., Stucki G., Piet L., *Rheumatoid Arthritis Measures*, *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2003: 214-224
 13. Fransen J., van Riel P.L.C.M., *The Disease Activity Score and the EULAR response criteria*, *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23 (39): 93-99
 14. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328: 1490
 15. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, <https://training.cochrane.org/handbook> (data dostępu 23.07.2019 r.)
 16. Iltchev P., Śliwczyński A., Czeleko T., Sierocka A., i in., *Epidemiology of Rheumatoid Arthritis (RA) in rural and urban areas of Poland – 2008–2012*, *Ann Agric Environ Med*. 2016; 23(2): 350-356
 17. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
 18. Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., *Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis*, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
 19. Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., *Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication adjusted number needed to treat analysis*, *UROLOGY* 2004, 64: 976–981
-

-
20. Jura-Półtorak A., Olczyk K., *Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów*, Journal of Laboratory Diagnostics 2011, 47 (4): 431-438
 21. Klasyfikacja ICD-10, <http://www.onkologia-online.pl/icd10/index> (data dostępu 23.07.2019 r.)
 22. Koligat D., *Kalkulacja kosztów leczenia oraz ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów*, Poznań, 2014, 1-216
 23. NIH, *The health assessment questionnaire (HAQ) disability index (DI) of the clinical health assessment questionnaire* (version 96.4)T, https://www.niehs.nih.gov/research/resources/assets/docs/haq_instructions_508.pdf (data dostępu 23.07.2019 r.)
 24. Nikiphorou E., *Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature*, Arthritis Research & Therapy 2016, 18: 251, <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-016-1151-6> (data dostępu 23.07.2019 r.)
 25. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.*, (data dostępu 23.07.2019 r.)
 26. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/> (data dostępu 23.07.2019 r.)
 27. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 23.07.2019 r.)
 28. Roślowski A., *Choroby Reumatyczne w codziennej praktyce lekarskiej*, Agencja Wydawniczo Poligraficzna Rubikon 1991, 25-43
 29. *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*
-

-
30. Shea B. J., Reeves B. C., Wells G. i in., *AMSTAR 2: critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, *BMJ* 2017; 358: j4008
 31. Sierakowska M., Wysocka-Skurska I., Sierakowski S., Krajewska-Kułak E., *Problemy zdrowotne pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w zależności od stosowanej terapii farmakologicznej*, *Problemy Pielęgniarstwa* 2013, 21 (2): 214-220
 32. Sokka T., *Assessment of pain in rheumatic diseases*, *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39): 77-84, <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=2690> (data dostępu 23.07.2019 r.)
 33. *Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Reumatologii oraz Fundacji 1 Czerwca dotyczące zmian w programach lekowych w chorobach reumatycznych od dnia 01 marca 2017 r.*, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/> (data dostępu 23.07.2019r.)
 34. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1788-1801
 35. Symmons D., Mathers C., Pflieger B., *The global burden of rheumatoid arthritis in the year 2000*, http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_rheumatoidarthritis.pdf (data dostępu 23.07.2019r.)
 36. *Środkowoeuropejski Kongres Reumatologiczny*, <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Pacjenci-z-RZS-jakie-leczenie-jest-dla-nich-najlepsze,123013,1011.html> (data dostępu 23.07.2019r.)
 37. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 23.07.2019r.)
 38. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
-

Publikacje włączone do analizy (I etap):

39. Ursini F., Ruscitti P., Caio G.P.I. i in., *The effect of non-TNF-targeted biologics on vascular dysfunction in rheumatoid arthritis: A systematic literature review*, *Autoimmunity Reviews*, 2019;18 (5): 501-509

Publikacje włączone do analizy (II etap):

40. Baek H.J., Lim M.J., Park W. i in., *Efficacy and safety of tocilizumab in Korean patients with active rheumatoid arthritis*, *The Korean Journal of Internal Medicine* 2018 Jan 17
41. Fleischmann R.M., Halland A.M., Brzosko M. i in., *Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results*, *J Rheumatol.* 2013 Feb, 40(2): 113-26
42. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R. i in., *Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial*, *Lancet.* 2013, 381: 1541-1550
43. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. i in., *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): 2968-80
44. Kivitz A., Olech E., Borofsky M. i in., *Subcutaneous Tocilizumab Versus Placebo in Combination With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis*, *Arthritis Care & Research* 2014 Nov, 66(11): 1653–1661
45. Kivitz A., Olech E., Borofsky M. i in., *Two-year Efficacy and Safety of Subcutaneous Tocilizumab in Combination with Disease-modifying Antirheumatic Drugs Including Escalation to Weekly Dosing in Rheumatoid Arthritis*, *Journal of Rheumatology* 2018, 45(4): 456-464
46. Kivitz A., Wallace T., Olech E. i in., *Long-Term Safety and Efficacy of Subcutaneously Administered Tocilizumab for Adult Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Phase 3b Long-term Extension Study*, *Rheumatol Ther.* 2016 Dec, 3(2): 291-304
47. Kremer J.M., Blanco R., Brzosko M. i in., *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 Rheum. 2011 Mar, 63(3): 609-21

48. Kremer J.M., Blanco R., Halland A.M. i in., *Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial, Clin Exp Rheumatol.* 2016, 34(4): 625-33
49. Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J. i in., *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 Rheum.* 2006 Sep, 54(9): 2817-2829
50. McInnes I.B., Thompson L., Giles J.T. i in., *Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study, Ann Rheum Dis.* 2015 Apr, 74(4): 694-702
51. Nadzieja-Kozioł A., Leszczyńska D., Kowalczyk M., Małysiak-Szond S., *PMS12 Tocilizumab in moderate-to-severe rheumatoid arthritis: systematic review of efficacy and safety, ISPOR Annual International Meeting, May 18-22, 2019, New Orleans, LA, USA*

52. Ruiz-Limón P., Ortega R., Arias de la Rosa I. i in., *Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation, Transl Res.* 2017 May, 183: 87-103
53. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. i in., *Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial, Lancet.* 2008, 371: 987-97
54. Wakabayashi H., Oka H., Nishioka Y. i in., *Do biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis respond better to tocilizumab than patients for whom anti-TNF agents have failed? A retrospective study, Clin Exp Rheumatol.* 2011, 29: 314-317
55. Yazici Y., Curtis J.R., Ince A. i in., *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: 198-205

Publikacje włączone do analizy (III etap):

56. Chen D.Y., Chou S.J., Hsieh T.Y. i in., *Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with*

-
- methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis*, J Formos Med Assoc. 2009, 108(4): 310-319
57. Fleischmann R., Pangan A., Song I. i in., *Upadacitinib versus Placebo or Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Controlled Trial*, Arthritis Rheumatol. 2019 Jul 9. doi: 10.1002/art.41032. [Epub ahead of print]
58. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. i in., *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
59. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. i in., *Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial*, Arthritis Rheum. 2004 May, 50(5): 1400-1411
60. Kim H.Y., Lee S.K., Song Y.W. i in., *A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate*, Journal of Rheumatology 2007, 10: 9–16
61. Taylor P.C., Keystone E.C., van der Heijde D. i in., *Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis*, N Engl J Med. 2017, 376(7): 652-662
62. Van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S. i in., *Tofacitinib or adalimumab versus placebo in Rheumatoid Arthritis*, N Engl J Med. 2012, 367: 508-519
63. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. i in., *Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial*, Arthritis Rheum. 2003 Jan, 48(1): 35-45
64. Weinblatt M.E., Mease P., Mysler E. i in., *The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study*, Arthritis Rheumatol. 2015 Oct, 67(10): 2591-2600
-

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

65. *Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków*, <http://www.vigiaccess.org/> (data dostępu 22.07.2019 r.)
66. *Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra®*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)
67. *Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
68. European Medicines Agency, *Assessment report For RoActemra, Procedure No. EMEA/H/C/000955*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000955/WC500054888.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)
69. Food and Drug Administration, *Drug Safety Labeling Changes – Actemra®*, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
70. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of PRAC meeting on 12-15 March 2019*, data publikacji: 11.04.2019 r., https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-12-15-march-2019_en.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)
71. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of PRAC meeting on 14-17 May 2018*, data publikacji: 14.06.2018 r., http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2018/07/WC500251543.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)
72. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *PRAC recommendations on signals, Adopted at the 14-17 May 2018 PRAC meeting*, data publikacji: 11.06.2018 r., http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2018/05/WC500249447.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)
73. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 09-12 April 2018*, data publikacji: 17.05.2018 r.,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2018/06/WC500250540.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)

74. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *PRAC recommendations on signals, Adopted at the 9-12 April 2018 PRAC meeting*, data publikacji: 5.05.2018 r., http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2018/04/WC500247424.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)
75. URPLW MiPB, *Komunikat Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych*, data publikacji: 21.03.2016 r., <http://urpl.gov.pl/pl/wa%C5%BCna-informacja-dotycz%C4%85ca-zwi%C4%85zku-mi%C4%99dzy-stosowaniem-produktu-roactemra%C2%AEtocilizumab-i-wyst%C4%85pieniem> (data dostępu: 22.07.2019 r.)
76. URPLW MiPB, *Komunikat Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych*, data publikacji: 27.06.2019 r., http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC%20RoActemra_06.2019.pdf (data dostępu: 22.07.2019 r.)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (I etap)

77. Abdallah H., Hsu J.C., Lu P. i in., *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Subcutaneous Tocilizumab in Patients With Rheumatoid arthritis From 2 Randomized, Controlled Trials: SUMMACTA and BREVACTA*, *Journal of clinical pharmacology* 2017, 57 (4): 459-468
78. Astorri E., Nerviani A., Bombardieri M. i in., *Towards a stratified targeted approach with biologic treatments in rheumatoid arthritis: Role of synovial pathobiology*, *Current Pharmaceutical Design* 2015, 21 (17): 2216-2224
79. Atsumi T., Ando Y., Matsuda S. i in., *Prodromal signs and symptoms of serious infections with tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis: Text mining of the Japanese postmarketing adverse event-reporting database*, *Mod Rheumatol.* 2017, 7: 1-9
80. Baji P., Pentek M., Czirjak L. i in., *Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: A mixed treatment comparison*, *European Journal of Health Economics* 2014, 15 (SUPPL. 1): S53-S64
81. Beck M., Velten M., Rybarczyk-Vigouret M.C. i in., *Analysis and Breakdown of Overall 1-Year Costs Relative to Inpatient and Outpatient Care Among Rheumatoid arthritis Patients*

-
- Treated with Biotherapies Using Health Insurance Claims Database in Alsace, Drugs - Real World Outcomes* 2015, 2 (3): 205-215
82. Boers M., Aletaha D., Mela C.M. i in., *Glucocorticoid Effect on Radiographic Progression in Placebo Arms of Rheumatoid arthritis Biologics Trials*, J Rheumatol. 2016 Jun,43(6):1024-6. doi: 10.3899/jrheum.150932
 83. Burmester G.R., Choy E., Kivitz A. i in., *Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis*, Annals of the rheumatic diseases 2016
 84. Cañete J.D., Hernández M.V., Sanmartí R., *Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis.*, Expert Opin Biol Ther. 2017, 17 (9): 1089-1103
 85. Callaghan C.A., Boyter A.C., Mullen A.B., McRorie E.R., *Biological therapy for rheumatoid arthritis: Is personalised medicine possible?*, European Journal of Hospital Pharmacy 2016, 21 (4): 229-237
 86. Camean-Castillo M., Gimeno-Ballester V., Rios-Sanchez E. i in., *Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients*, J Clin Pharm Ther. 2019, 44(3): 384-396
 87. Campbell L., Chen C., Bhagat S.S. I in., *Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials*, Rheumatology (Oxford) 2011, 50 (3): 552-562
 88. Celik S., Yazici Y., Yazici H., *Are sample sizes of randomized clinical trials in rheumatoid arthritis too large?*, European Journal of Clinical Investigation 2014, 44 (11): 1034-1044
 89. Combe B., Lula S., Boone C., Durez P., *Effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs on the radiographic progression of rheumatoid arthritis: a systematic literature review*, Clin Exp Rheumatol. 2018 Jul-Aug; 36 (4): 658-667
 90. De Vita S., *Tocilizumab versus adalimumab for rheumatoid arthritis*, Lancet. 2013, 381 (9877): 1515-1517
 91. Dennis G. Jr, Holweg C.T., Kummerfeld S.K. i in., *Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics*, Arthritis Res Ther. 2014,16 (2): R90
 92. Edwards CJ., *IL-6 inhibition and infection: treating patients with tocilizumab*, Rheumatology (Oxford) 2012, 51 (5): 769-770
 93. Finckh A., *Failing a first anti-TNF in RA: Does it imply a change in target?*, Current Rheumatology Reviews 2011, 7 (1): 88-93
-

-
94. Frisell T., Baecklund E., Bengtsson K. i in., *Patient characteristics influence the choice of biological drug in RA, and will make non-TNFi biologics appear more harmful than TNFi biologics*, Ann Rheum Dis. 2017
 95. Gabay C., McInnes I.B., Kavanaugh A. i in., *Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis*, Ann Rheum Dis. 2016, 75 (10): 1806-1812
 96. Geng Z., Yu Y., Hu S. i in., *Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*, Clin Exp Rheumatol. 2018 Aug 29
 97. Genovese M.C., Rubbert-Roth A., Smolen J.S. i in., *Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: A cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure*, Journal of Rheumatology 2013, 40 (6): 768-780
 98. Genovese M.C., Kremer J.M., van Vollenhoven R.F. i in., *Transaminase Levels and Hepatic Events During Tocilizumab Treatment: Pooled Analysis of Long-Term Clinical Trial Safety Data in Rheumatoid arthritis*, Arthritis and Rheumatology, 2017, 69 (9): 1751-1761
 99. Gibiansky L., Frey N., *Linking interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab and its hematological effects using a modeling approach*, J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2012, 39 (1): 5-16
 100. Glinatsi D., Heiberg M.S., Rudin A. i in., *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
 101. Gomez-reino J., *Biologic monotherapy as initial treatment in patients with early rheumatoid arthritis*, Rheumatology (United Kingdom) 2012, 51 (SUPPL.5): v31-v37
 102. Gout T., Ostor A.J.K., Nisar M.K., *Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: A systematic literature review*, Clinical Rheumatology 2011, 30 (11): 1471-1474
 103. Graudal N., Hubeck-Graudal T., Tarp S. i in., *Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials*, PLoS ONE 2014, 9 (9): e106408
 104. Hartman J., Frishman W.H., *Inflammation and atherosclerosis: A review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy*, Cardiology in Review 2014, 22 (3): 147-151
-

-
105. Hashizume M., Tan S.-L., Takano J. i in., *Tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody, as an emerging therapeutic option for rheumatoid arthritis: Molecular and cellular mechanistic insights*, International Reviews of Immunology 2015, 34 (3): 265-279
106. Ito S., *Weekly subcutaneous injection of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis*, Mod Rheumatol. 2018, 28 (1): 17-19
107. Kishimoto T., *IL-6: From its discovery to clinical applications*, International Immunology 2010, 22 (5): 347-352
108. Kristensen L.E., Jakobsen A.K., Bartels E.M. i in., *The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: A systematic quantitative review of randomized controlled trials*, Scandinavian Journal of Rheumatology 2011, 40 (1): 1-7
109. Kumar P., Banik S., *Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis*, Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders 2013, 6: 35-43
110. Kvamme M.K., Lie E., Uhlig T. i in., *Cost-effectiveness of TNF inhibitors vs synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A Markov model study based on two longitudinal observational studies*, Rheumatology (United Kingdom) 2015, 54 (7): 1226-1235
111. Lahiri M., Dixon W.G. i in., *Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis*, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology 2015, 29 (2): 290-305
112. Liao K.P., Solomon D.H., *Editorial: inflammation, disease-modifying antirheumatic drugs, lipids, and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis*, Arthritis Rheumatol. 2015, 67 (2): 327-329
113. Liu Y., Wu E.Q., Bensimon A.G. i in., *Cost per responder associated with biologic therapies for crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis*, Advances in Therapy 2012, 29 (7): 620-634
114. Ma K., Li L., Liu Ch. i in., *Efficacy and safety of various anti-rheumatic treatments for patients with rheumatoid arthritis: a network meta-analysis*, Arch Med Sci 2019, 15, 1: 33-54
115. Malottki K., Barton P., Tsourapas A. i in., *Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation*, Health Technology Assessment 2011, 15 (14): pp 1-300
-

-
116. McLaughlin M., Ostor'S A., *Safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis*, Expert Opinion on Drug Safety 2015, 14 (3): 429-437
117. Migliore A., Bizzi E., Egan C.G. i in., *Efficacy of biological agents administered as monotherapy in rheumatoid arthritis: A Bayesian mixed-treatment comparison analysis*, Therapeutics and Clinical Risk Management 2015, 11: 1325-1335
118. Mircic M., Kavanaugh A., *The clinical efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis*, Drugs of Today 2009, 45 (3): 189-197
119. Mitchell E., Jones G., *Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis*, Expert Rev Clin Immunol. 2016, 12 (2): 103-114
120. Moots R.J., Sebba A., Rigby W. i in., *Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials*, Rheumatology (Oxford) 2017, 56 (4): 541-549
121. Murray E., Ellis A., Butylkova Y i in., *Systematic review and network meta-analysis: effect of biologics on radiographic progression in rheumatoid arthritis*, J Comp Eff Res. 2018 Oct; 7 (10): 959-974
122. Nambudiri V.E., Bigby M.E., *Risk of malignant disease and biologic response: Modifiers fact, fiction, and future concerns*, JAMA Dermatology 2013, 149 (10): 1221-1223
123. Negoescu A.F., Östör A.J. i in., *Refining the Management of Rheumatoid arthritis: the Benefits of Subcutaneous Tocilizumab*, Rheumatol Ther. 2015, 2 (1): 17-31
124. Ogata A., Kato Y., Higa S. i in., *IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review*, Mod Rheumatol. 2019, 29(2): 258-267
125. Ollé M., *The European League Against Rheumatism (EULAR) - 16th Annual European Congress (June 10-13, 2015 - Rome, Italy)*, Drugs Today (Barc). 2015, 51 (6): 387-392
126. Pappas D.A., Geraldino-Pardilla L., Bathon J.M., *Immune modulation of rheumatoid arthritis*, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology 2011, 25 (6): 873-889
127. Quartier P., *Current treatments for juvenile idiopathic arthritis*, Joint Bone Spine 2010, 77 (6): 511-516
128. Ramiro S., Gaujoux-Viala C., Nam J.L. i in., *Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis*, Annals of the Rheumatic Diseases 2014, 73 (3): 529-535
129. Rossi D., Modena V., Sciascia S., Roccatello D., *Rheumatoid arthritis: Biological therapy other than anti-TNF*, International Immunopharmacology 2015, 27 (2): 185-188
-

-
130. Rotar Z., Hočevar A., Rebolj Kodre A. i in., *Retention of the second-line biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis failing one tumor necrosis factor alpha inhibitor: data from the BioRx.si registry*, Clin Rheumatol. 2015, 34 (10): 1787-1793
131. Rubbert-Roth A., Sebba A., Brockwell L. i in., *Malignancy rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab*, RMD Open. 2016, 2 (1): e000213
132. Ruderman E.M., *The role of concomitant methotrexate in biologic therapy for rheumatoid arthritis*, Bulletin of the Hospital for Joint Diseases 2013, 71 (Supplement 1): S29-S32
133. Rutherford A.I., Subesinghe S., Hyrich K.L., Galloway J.B., *Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid arthritis*, Ann Rheum Dis. 2018, annrheumdis-2017-212825
134. Sakai R., Cho S.K., Nanki T. i in., *Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry*, Arthritis Res Ther. 2015, 17: 74
135. Sakai R., Tanaka M., Nanki T. i in., *Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules*, Ann Rheum Dis. 2012, 71 (11): 1820-1826
136. Salmon J.H., Perotin J.M., Morel J. i in., *Serious infusion-related reaction after rituximab, abatacept and tocilizumab in rheumatoid arthritis: prospective registry data*, Rheumatology (Oxford) 2018, 57 (1): 134-139
137. Sangiorgi D., Benucci M., Nappi C. i in., *Drug usage analysis and health care resources consumption in naïve patients with rheumatoid arthritis*, Biologics 2015, 9: 119-127
138. Sanmartí R., Ruiz-Esquide V., Bastida C., Soy D., *Tocilizumab in the treatment of adult rheumatoid arthritis*, Immunotherapy. 2018, 10 (6): 447-464
139. Schiff M.H., Kremer J.M., Jahreis A. i in., *Integrated safety in tocilizumab clinical trials*, Arthritis Res Ther. 2011, 13 (5): R141
140. Schoels M., Alasti F., Smolen J.S., Aletaha D., *Evaluation of newly proposed remission cut-points for disease activity score in 28 joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients upon IL-6 pathway inhibition*, Arthritis Research and Therapy 2017, 19 (1): Article Number: 155
-

-
141. Simpson E. L., Ren S., Hock E. S. i in., *Rheumatoid arthritis treated with six-months of first-line biologic or biosimilar therapy: an updated systematic review and network meta-analysis*, Int J Technol Assess Health Care. 2019, 35(1): 36-44
142. Singh J.A., Saba B., Lopez-Olivo M.A., *Tocilizumab for rheumatoid arthritis: A cochrane systematic review*, Journal of Rheumatology 2011, 38 (1): 10-20
143. Singh S., Fumery M., Singh A. G. i in., *Comparative Risk of Cardiovascular Events with Biologic and Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis*, Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Mar 15. doi: 10.1002/acr.23875. [Epub ahead of print]
144. Smolen J.S., Aletaha D., *Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants*, Arthritis and rheumatism 2011, 63 (1): 43-52
145. Stevenson M., Archer R., Tosh J. i in., *Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: Systematic review and economic evaluation*, Health Technology Assessment 2016, 20 (35)
146. Stubenrauch K., Wessels U., Birnboeck H. i in., *Subset analysis of patients experiencing clinical events of a potentially immunogenic nature in the pivotal clinical trials of tocilizumab for rheumatoid arthritis: Evaluation of an antidrug antibody ELISA using clinical adverse event-driven immunogenicity testing*, Clin Ther. 2010, 32 (9): 1597-1609
147. Takeuchi T., Kameda H., *The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis*, Nat Rev Rheumatol. 2010, 6 (11): 644-652
148. Tanaka T., Ogata A., Narazaki M., *Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis*, Expert Review of Clinical Immunology 2010, 6 (6): 843-854
149. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T., *Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor*, Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2012, 52: 199-219
150. Tanaka T., Hishitani Y., Ogata A., *Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors*, Biologics. 2014, 8: 141-153
151. Tanaka E., Inoue E., Hoshi D. i in., *Cost-effectiveness of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, versus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis using real-world data from the IORRA observational cohort study*, Mod Rheumatol. 2015, 25 (4): 503-513
-

-
152. Terreaux W., Masson C., Eschard J.P. i in., *Incidence of paradoxical reactions in patients treated with tocilizumab for rheumatoid arthritis: Data from the French registry REGATE*, Joint Bone Spine. 2018, 85 (1): 53-57
 153. Tugwell P., Singh J.A., Wells G.A., *Therapeutics: Biologicals for rheumatoid arthritis*, BMJ (Online) 2011, 343 (7818): Article Number: d4027
 154. Wadström H., Frisell T., Askling J., *Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden*, JAMA Intern Med. 2017, 177 (11): 1605-1612
 155. Wang J., Platt A., Upmanyu R. i in., *IL-6 pathway-driven investigation of response to IL-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis*, BMJ Open. 2013, 3 (8): e003199
 156. Wang G., Mu R., Xu H., *Management of rheumatoid arthritis in People's Republic of China - focus on tocilizumab and patient considerations*, Int J Gen Med. 2015, 8: 187-194
 157. Wang J., Devenport J., Low J.M. i in., *Relationship Between Baseline and Early Changes in C-Reactive Protein and Interleukin-6 Levels and Clinical Response to Tocilizumab in Rheumatoid arthritis*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2016, 68 (6): 882-885
 158. Winthrop K.L., *Infections and Biologic Therapy in Rheumatoid arthritis. Our Changing Understanding of Risk and Prevention*, Rheumatic Disease Clinics of North America 2012, 38 (4): 727-745
 159. Witte T., *Methotrexate as combination partner of TNF inhibitors and tocilizumab. What is reasonable from an immunological viewpoint?*, Clinical Rheumatology 2015, 34 (4): 629-634
 160. Woodrick R.S., Ruderman E.M., *Interleukin 6 inhibition: RA and beyond*, Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2011, 69 (3): 225-229
 161. Woodworth T.G., Den Broeder A.A., *Treating to target in established rheumatoid arthritis: Challenges and opportunities in an era of novel targeted therapies and biosimilars*, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology 2015, 29 (4-5): 543-549
 162. Xie F., Yun H., Bernatsky S., Curtis J.R., *Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments*, Arthritis Rheumatol. 2016, 68 (11): 2612-2617
 163. Yao X., Huang J., Zhong H. i in., *Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers*, Pharmacology and Therapeutics 2014, 141 (2): 125-129
-

164. Young A., Namas R., Dodge C. i in., *Hand Impairment in Systemic Sclerosis: Various Manifestations and Currently Available Treatment*, Current Treatment Options in Rheumatology 2016, 2 (3): 252-269

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (II etap)

165. Abdulkader O.A.F., Qushmaq K., Aljishi F., *Tocilizumab efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients after inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs or anti-tumor necrosis factor*, Ann Saudi Med. 2016, 36 (3): 190-196

166. Abu-Shakra M., Zisman D., Balbir-Gurman A. i in., *Effect of Tocilizumab on Fatigue and Bone Mineral Density in Patients with Rheumatoid arthritis*, Isr Med Assoc J. 2018, 20 (4): 239-244

167. Addimanda O., Possemato N, Macchioni P., Salvarani C., *Efficacy and safety of tocilizumab in refractory rheumatoid arthritis: a real life cohort from a single centre*, Clin Exp Rheumatol. 2014, 32 (4): 460-464

168. Aguilar-Lozano L., Castillo-Ortiz J.D., Vargas-Serafin C. in., *Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis*, Journal of rheumatology 2013, 40 (7): 1069-1073

169. Ahmadzadeh A., Farahmand A.N., Gachkar L., *Evaluation of safety, efficacy and post-cessation efficacy durability of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis*, Int J Rheum Dis. 2017, 20 (2): 231-237

170. Ahn S.S., Jung S.M., Song J.J. i in., *Safety of Tocilizumab in Rheumatoid arthritis Patients with Resolved Hepatitis B Virus Infection: Data from Real-World Experience*, Yonsei Med J. 2018, 59 (3): 452-456.

171. Aizu M., Mizushima I., Nakazaki S. i in., *Changes in serum interleukin-6 levels as possible predictor of efficacy of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis*, Mod Rheumatol. 2017, 12: 1-7

172. Akiyama M., Kaneko Y., Yamaoka K., i in., *Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case-control study*, Rheumatol Int. 2016, 36 (6): 881-889

173. Albert G., Ricse M., Narvaez J. i in., *Prevalence of nasal colonization with Staphylococcus aureus in patients with rheumatoid arthritis*, Curr Rheumatol Rev. 2017, 20

-
174. Alfreijat M., Habibi M., Bhatia P. i in., *Severe hepatitis associated with tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis*, Rheumatology (United Kingdom) 2013, 52 (7): 1340-1341
175. Álvaro-Gracia J.M., Fernández-Nebro A., García-López A. i in., *Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs or tumor necrosis factor inhibitors: subanalysis of Spanish results of an open-label study close to clinical practice*, Reumatol Clin. 2014, 10 (2): 94-100
176. An Y., Liu T., He D. i in., *The usage of biological DMARDs and clinical remission of rheumatoid arthritis in China: a real-world large scale study*, Clin Rheumatol. 2017, 36 (1): 35-43
177. Anonymous, *Rheumatoid arthritis: Tocilizumab shows promise in RA pilot study*, Nature Reviews Rheumatology 2011
178. Anonymous, *Rheumatoid arthritis: Tocilizumab switch as good as adding to methotrexate*, Nature Reviews Rheumatology 2012
179. Anonymous, *Erratum: Tocilizumab efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients after inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs or anti-tumor necrosis factor*, Annals of Saudi Medicine 2017, 37 (4): 339
180. Atsumi T., Fujio K., Yamaoka K. i in., *Safety and effectiveness of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting*, Mod Rheumatol. 2018, 8: 1-9
181. Baganz L., Richter A., Kekow J. i in., *Long-term effectiveness of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis, stratified by number of previous treatment failures with biologic agents: results from the German RABBIT cohort*, Rheumatol Int. 2018, 38 (4): 579-587
182. Bacchiega B.C., Bacchiega A.B., Usnayo M.J. i in., *Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study*, J Am Heart Assoc. 2017,6 (3)
183. Backhaus M., Kaufmann J., Richter C. i in., *Comparison of tocilizumab and tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice*, Clin Rheumatol. 2015, 34(4): 673-681
184. Balandraud N., Texier G., Massy E. i in., *Long term treatment with abatacept or tocilizumab does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis - A three years retrospective study*, PLoS One. 2017, 12 (2): e0171623
185. Balsa A., Tovar Beltran J.V., Caliz Caliz R. i in., *Patterns of use and dosing of tocilizumab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in routine clinical practice: the ACT-LIFE study*, Rheumatology International 2015, 35 (9): 1525-1534
-

-
186. Bay-Jensen A.C., Platt A., Byrjalsen I. i in., *Effect of tocilizumab combined with methotrexate on circulating biomarkers of synovium, cartilage, and bone in the LITHE study*, Semin Arthritis Rheum. 2014, 43 (4): 470-478
187. Bay-Jensen A.C., Byrjalsen I., Siebuhr A.S. i in., *Serological biomarkers of joint tissue turnover predict tocilizumab response at baseline*, J Clin Rheumatol. 2014, 20 (6) :332-335
188. Bay-Jensen A.C., Platt A., Siebuhr A.S. i in., *Early changes in blood-based joint tissue destruction biomarkers are predictive of response to tocilizumab in the LITHE study*, Arthritis Res Ther. 2016, 18: 13
189. Bazzani C., Scrivo R., Andreoli L. i in., *Prospectively-followed pregnancies in patients with inflammatory arthritis taking biological drugs: An Italian multicentre study*, Clinical and Experimental Rheumatology 2015, 33 (5): 688-693
190. Bazzichi L., Nacci F., Sinigaglia L. i in., *Subcutaneous tocilizumab alone or with a csDMARD in rheumatoidarthritis patients: subanalysis of Italian data from a multicenter phaseIIIb/IV trial*, Clin Rheumatol. 2019, 38(3): 841-849
191. Beauchemin P., Carruthers R., *MS arising during Tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis*, Multiple Sclerosis Journal 2016, 22 (2): 254-256
192. Beaumel A., Muis-Pistor O., Tebib J.G., Coury F., *Antisynthetase syndrome treated with tocilizumab*, Joint Bone Spine. 2016, 83(3): 361-362
193. Bensaoud N., Rostom S., Bahiri R., Hajjaj-Hassouni N., *Efficacy of tocilizumab on MRI-determined bone oedema in rheumatoid arthritis*, Clin Rheumatol. 2015, 34 (6): 1031-1037
194. Benucci M., Manfredi M., Saviola G. i in., *Changes in atherosclerosis markers during tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis: preliminary results*, Clin Exp Rheumatol. 2013, 31(2): 322-323
195. Benucci M., Meacci F., Manfredi M. i in., *Can tocilizumab decrease cartilage oligomeric matrix protein levels and disease activity in patients with long-standing rheumatoid arthritis?*, Curr Rheumatol Rev. 2014, 10 (2): 131-135
196. Benucci M., Meacci F., Grossi V. i in., *Correlations between immunogenicity, drug levels, and disease activity in an Italian cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab*, Biologics. 2016, 10: 53-58
197. Bingham C.O., Rizzo W., Kivitz A. i in., *Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA)*, Ann Rheum Dis. 2015, 74 (5): 818-822
198. Bird P. , Peterfy C., Countryman P., i in., *AC-CUTE: An Open-Label Study to Evaluate Progression of Structural Joint Damage and Inflammation in Subjects with Moderate to*
-

Severe Rheumatoid Arthritis, International Journal of Rheumatology Volume 2018, Article ID 8721753, 1-9

199. Bonafede M.M., Curtis J.R., McMorrow D. i in., *Treatment effectiveness and treatment patterns among rheumatoid arthritis patients after switching from a tumor necrosis factor inhibitor to another medication*, Clinicoecon Outcomes Res. 2016, 8: 707-715
 200. Boyadzieva V.V., Stoilov N., Stoilov R M. i in., *Quality of Life and Cost Study of Rheumatoid arthritis Therapy With Biological Medicines*, Front Pharmacol. 2018, 18; 9: 794
 201. Briot K., Rouanet S., Schaeffer T. i in., *The effect of tocilizumab on bone mineral density, serum levels of Dickkopf-1 and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis*, Joint Bone Spine. 2015, 82 (2) :109-115
 202. Brodsky V., Bíró A., Szekanecz Z. i in., *Determinants of biological drug survival in rheumatoid arthritis: evidence from a Hungarian rheumatology center over 8 years of retrospective data*, Clinicoecon Outcomes Res. 2017, 9: 139-147
 203. Bukh G., Hansen M.S., Larsen S., *Continued tocilizumab infusion for rheumatoid arthritis is well tolerated and safe at an accelerated infusion rate*, Arthritis and rheumatism 2011, 63 (10): SUPPL. 1
 204. Burmester G.R., Feist E., Kellner H. i in., *Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA)*, Ann Rheum Dis. 2011, 70 (5): 755-759
 205. Burmester G.R., Rubbert-Roth A., Cantagrel A. i in., *A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study)*, Annals of the rheumatic diseases 2014, 73 (1): 69-74
 206. Burmester G., Blanco R., Keiserman M. i in., *Tocilizumab (TCZ) as combination therapy and as monotherapy vs methotrexate (MTX) in MTX-naive patients with early rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes (PROS) from a randomized, placebo-controlled trial*, Annals of the rheumatic diseases 2014, 73
 207. Burmester G.R., Rubbert-Roth A., Cantagrel A. i in., *Efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab in combination with traditional dmards in patients with rheumatoid arthritis: 49 week summacta data*, Rheumatology (united kingdom) 2014, 53: i37-i38
-

-
208. Burmester G.R., Rigby W.F., Vollenhoven R.F. i in., *Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial*, *Annals of the rheumatic diseases* 2016, 75 (6): 1081-1091
209. Burmester G.R., Rigby W.F., van Vollenhoven R.F. i in., *Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial*, *Ann Rheum Dis.* 2017, 76 (7): 1279-1284
210. Bykerk V.P., Östör A.J., Alvaro-Gracia J. i in., *Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice*, *Ann Rheum Dis.* 2012, 71(12): 1950-1954
211. Bykerk V.P., Östör A.J., Alvaro-Gracia J. i in., *Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to previous treatments: an open-label study close to clinical practice*, *Clin Rheumatol.* 2015, 34 (3): 563-571
212. Bykerk V.P., Östör A.J., Alvaro-Gracia J. i in., *Erratum to: Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to previous treatments: an open-label study close to clinical practice*, *Clin Rheumatol.* 2015,34 (7): 1321
213. Bykerk V. P., Östör A. J., Alvaro-Gracia J. i in., *Long-term safety and effectiveness of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to csDMARDs and/or TNF inhibitors: an open-label study close to clinical practice*, *Clin Rheumatol.* 2019 Apr 26. doi: 10.1007/s10067-019-04535-z. [Epub ahead of print]
214. Caporali R., Idolazzi L., Bombardieri S. i in., *Tocilizumab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: results of an Italian observational study*, *Clin Exp Rheumatol.* 2017, 35 (6): 919-928
215. Cappelli L.C., Palmer J.L., Kremer J. i in., *Tocilizumab treatment leads to improvement in disease activity regardless of CCP status in rheumatoid arthritis*, *Semin Arthritis Rheum.* 2017, 47 (2): 165-169
216. Cellina M., Fetoni V., Baron P. i in., *Listeria meningoenephalitis in a patient with rheumatoid arthritis on anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab*, *Journal of Clinical Rheumatology* 2015, 21 (6): 330
217. Chastek B., Becker L.K., Chen C.I. i in., *Outcomes of tumor necrosis factor inhibitor cycling versus switching to a disease-modifying anti-rheumatic drug with a new mechanism of action among patients with rheumatoid arthritis*, *J Med Econ.* 2017, 20 (5): 464-473
-

-
218. Chavele K. M., Merry E., Ehrenstein M.R., *Cutting edge: Circulating plasmablasts induce the differentiation of human T follicular helper cells via IL-6 production*, Journal of Immunology 2015, 194 (6): 2482-2485
219. Chen D.Y., Chen Y.M., Hsieh T.Y. i in. *Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis*, Arthritis Res Ther. 2015, 17: 52
220. Chen Y.C., Chiu W.C., Su F.M., Chen J.F., *Generalized estimating equation model to compare drug effects on synovitis of the dominant wrist in severe rheumatoid arthritis between tocilizumab versus adalimumab versus abatacept using high-resolution ultrasound*, Int J Rheum Dis. 2017
221. Chen L.F., Mo Y.Q., Jing J. i in., *Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation*, Int J Rheum Dis. 2017, 20 (7): 859-869
222. Chen Y.M., Chen H.H., Huang W.N. i in., *Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients with anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis*, PLoS One. 2017, 12 (11): e0188454
223. Chiu W.C., Lai H.M., Ko C.H. i in., *Ultrasound is more reliable than inflammatory parameters to evaluate disease activity in patients with RA receiving tocilizumab therapy*, J Investig Med. 2018,
224. Choy E.H., Bernasconi C., Aassi M. i in., *Treatment of Rheumatoid arthritis With Anti-Tumor Necrosis Factor or Tocilizumab Therapy as First Biologic Agent in a Global Comparative Observational Study*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2017, 69 (10): 1484-1494
225. Choy E., Caporali R., Xavier R. i in., *Subcutaneous tocilizumab in rheumatoid arthritis: findings from the common-framework phase 4 study programme TOZURA conducted in 22 countries*, Rheumatology (Oxford). 2018, 57 (3): 499-507
226. Conaghan P.G., Peterfy C., Olech E. i in., *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
227. Corominas H., Alegre C., Narváez J. i in., *Correlation of fatigue with other disease related and psychosocial factors in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: ACT-AXIS study*, Medicine (Baltimore). 2019, 98(26): e15947
228. Cuomo G., D'Abrosca V., Iacono D., Pantano I., *The conversion rate of tuberculosis screening tests during biological therapies in patients with rheumatoid arthritis*, Clin Rheumatol. 2017, 36 (2): 457-461
-

-
229. Curtis J.R., Sarsour K., Napalkov P. i in., *Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study*, Arthritis Res Ther. 2015,17: 319
230. Curtis J.R., Perez-Gutthann S., Suissa S. i in., *Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources*, Seminars in Arthritis and Rheumatism 2015, 44 (4): 381-388
231. Curtis J.R., Xie F., Yun H. i in., *Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis*, Ann Rheum Dis. 2016, 75 (10): 1843-1847
232. Daïen C.I., Gailhac S., Audo R. i in., *High levels of natural killer cells are associated with response to tocilizumab in patients with severe rheumatoid arthritis*, Rheumatology (Oxford) 2015, 54 (4): 601-608
233. Das S., Vital E.M., Horton S. i in., *Abatacept or tocilizumab after rituximab in rheumatoid arthritis? An exploratory study suggests non-response to rituximab is associated with persistently high IL-6 and better clinical response to IL-6 blocking therapy*, Ann Rheum Dis. 2014, 73 (5): 909-912
234. De Boysson H., Fevrier J., Nicolle A. i in., *Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: Current clinical evidence*, Clinical Rheumatology 2013, 32 (1): 141-147
235. De Groof A., Ducreux J., Humby F. i in., *Higher expression of TNF α -induced genes in the synovium of patients with early rheumatoid arthritis correlates with disease activity, and predicts absence of response to first line therapy*, Arthritis Res Ther. 2016, 18: 19
236. Diaz-Torne C., Ortiz M.D.A., Moya P. i in., *The combination of IL-6 and its soluble receptor is associated with the response of rheumatoid arthritis patients to tocilizumab*, Semin Arthritis Rheum. 2018;47 (6): 757-764
237. Dörner T., Schulze-Koops H., Burmester G.-R. i in., *Early and late responses in patients with rheumatoid arthritis who were conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug inadequate responders and were treated with tocilizumab or switched to rituximab: an open-label phase 3 trial (MIRAI)*, Clin Exp Rheumatol. 2019 Apr 16. [Epub ahead of print]
238. Dougados M., Kissel K., Amital H. i in., *Double-blind study of tocilizumab plus methotrexate vs tocilizumab plus placebo in patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate: progression of structural damage, quality of life, and physical function at 24 weeks*, Arthritis and rheumatism 2011, 63 (10): SUPPL. 1
239. Dougados M., Kissel K., Sheeran T. i in., *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*
240. Dougados M., Kissel K., Conaghan P.G. i in., *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
241. Dougados M., Huizinga T.W., Choy E.H. i in., *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
242. Dubost J.J., Pereira B., Tournadre A. i in., *The changing face of septic arthritis complicating rheumatoid arthritis in the era of biotherapies. Retrospective single-center study over 35years*, Joint Bone Spine. 2017, 84 (1): 47-50
243. Ducreux J., Durez P., Galant C. i in., *Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium*, Arthritis Rheumatol. 2014, 66 (1): 15-23
244. Ebina K., Hashimoto M., Yamamoto W. i in., *Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study*, PLoS One. 2018, 13 (3): e0194130
245. Ebina K., Hashimoto M., Yamamoto W. i in., *Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in elderly patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study*, PLoS ONE 2019, 14(5): e0216624
246. Edwards C.J., Östör A.J.K., Naisbett-Groet B., Kiely P., *Tapering versus steady-state methotrexate in combination with tocilizumab for rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind trial*, Rheumatology (oxford, england) 2018, 57 (1): 84-91
247. Elhai M., Meunier M., Matucci-Cerinic M. in., *Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study*, Ann Rheum Dis. 2013, 72(7): 1217-1220
248. Emery P., Keystone E., Tony H.P. i in., *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*, Annals of the Rheumatic Diseases 2008, 67 (11): 1516-1523
249. Enevold C., Baslund B., Linde L. i in., *Interleukin-6-receptor polymorphisms rs12083537, rs2228145, and rs4329505 as predictors of response to tocilizumab in rheumatoid arthritis*, Pharmacogenet Genomics 2014, 24 (8): 401-405
-

-
250. Epis O., Casu C., Belloli L. i in., *Reduced dose of tocilizumab for the maintenance of remission in patients with rheumatoid arthritis: a clinical experience*, Rheumatol Int. 2015, 35 (9): 1569-1570
251. Erre G.L., Mameli G., Cossu D. i in., *Increased Epstein-Barr Virus DNA Load and Antibodies Against EBNA1 and EA in Sardinian Patients with Rheumatoid arthritis*. Viral Immunol. 2015, 28 (7): 385-390
252. Espinoza F., Le Blay P., Combe B., *Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drug (bDMARD)-induced Neutropenia: A Registry from a Retrospective Cohort of Patients with Rheumatic Diseases Treated with 3 Classes of Intravenous bDMARD*, J Rheumatol. 2017, 44 (6): 844-849
253. Faillace C., de Carvalho J.F., *Rheumatoid factor appearance after tocilizumab treatment seems to predict bad therapeutical response in rheumatoid arthritis*, Rheumatol Int. 2013, 33 (7): 1909-1910
254. Farah Z., Ali S., Price-Kuehne F., Mackworth-Young C.G., *Tocilizumab in refractory rheumatoid arthritis: long-term efficacy, safety, and tolerability beyond 2 years*, Biologics 2016, 10: 59-66
255. Favalli E.G., Biggioggero M., Marchesoni A., Meroni P.L., *Survival on treatment with second-line biologic therapy: a cohort study comparing cycling and swap strategies*, Rheumatology (Oxford). 2014, 53 (9): 1664-1668
256. Fechtenbaum M., Banse C., Boyard-Lasselín P., Goëb V., *Toxidermia under treatment with tocilizumab for rheumatoid arthritis*, Joint Bone Spine 2015, 82 (1): 69-70
257. Fechtenbaum M., Lasselín-Boyard P., Salomon S. i in., *Decrease of Tocilizumab Dose in Patients with Rheumatoid arthritis: A Pilot Study*, Pharmacology 2016, 98 (1-2): 73-78
258. Felson D.T., *Tocilizumab versus adalimumab for rheumatoid arthritis*, Lancet 2013, 382 (9890): 394-395
259. Feist E., Burmester G.R., *Is tocilizumab in combination with traditional DMARDs safe and effective for patients with active RA?*, Nat Clin Pract Rheumatol. 2009, 5 (3): 128-129
260. Finzel S., Rech J., Schmidt S. i in., *Interleukin-6 receptor blockade induces limited repair of bone erosions in rheumatoid arthritis: a micro CT study*, Ann Rheum Dis. 2013, 72 (3): 396-400
261. Fioravanti A., Tenti S., Bacarelli M.R. i in., *Tocilizumab modulates serum levels of adiponectin and chemerin in patients with rheumatoid arthritis: potential cardiovascular protective role of IL-6 inhibition*, Clin Exp Rheumatol. 2018 Aug 27
-

-
262. Fleischer S., Ries S., Shen P. i in., *Anti-interleukin-6 signalling therapy rebalances the disrupted cytokine production of B cells from patients with active rheumatoid arthritis*, European Journal of Immunology 2018, 48 (1): 194-203
263. Flipo R.M., Maillefert J.F., Chazerain P. i in., *Factors influencing the use of tocilizumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis in a real-life setting: results at 1 year of the ACT-SOLO study*, RMD Open. 2017, 3 (1): e000340
264. Forsblad-d'Elia H., Bengtsson K., Kristensen L.E., Jacobsson L.T., *Drug adherence, response and predictors thereof for tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: results from the Swedish biologics register*, Rheumatology (Oxford) 2015, 54 (7): 1186-1193
265. Fortunet C., Pers Y.M., Lambert J. i in., *Tocilizumab induces corticosteroid sparing in rheumatoid arthritis patients in clinical practice*, Rheumatology (Oxford) 2015, 54(4):672-677
266. Fragiadaki K., Tektonidou M.G., Konsta M. i in., *Sleep disturbances and interleukin 6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis*, J Rheumatol. 2012, 39 (1): 60-62
267. Fujimoto M., Serada S., Suzuki K. i in., *Brief report: Leucine-rich alpha²-glycoprotein as a potential biomarker for joint inflammation during anti-interleukin-6 biologic therapy in rheumatoid arthritis*, Arthritis and Rheumatology 2015, 67 (8): 2056-2060
268. Fukae J., Isobe M., Kitano A. i in., *Radiographic prognosis of finger joint damage predicted by early alteration in synovial vascularity in patients with rheumatoid arthritis: Potential utility of power doppler sonography in clinical practice*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2011, 63 (9): 1247-1253
269. Fukae J., Isobe M., Kitano A. i in., *Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint*, Rheumatology (Oxford) 2013, 52 (3): 523-528
270. Funahashi K., Koyano S., Miura T. i in., *Efficacy of tocilizumab and evaluation of clinical remission as determined by CDAI and MMP-3 level*, Mod Rheumatol. 2009,19 (5) :507-512
271. Fusama M., Nakahara H., Hamano Y. i in., *Improvement of health status evaluated by Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS-2) and Short Form-36 (SF-36) in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab*, Mod Rheumatol. 2013, 23 (2): 276-283
272. Gabay C., Riek M., Hetland M.L. i in., *Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study*, Ann Rheum Dis. 2016, 75 (7): 1336-1342
-

-
273. Gaber T., Hahne M., Strehl C. i in., *Disentangling the effects of tocilizumab on neutrophil survival and function*, Immunol Res. 2016, 64 (3): 665-676
274. García-Gómez C., Martín-Martínez M.A., Castañeda S. i in., *Lipoprotein(a) concentrations in rheumatoid arthritis on biologic therapy: Results from the CARdiovascular in rheuMATology study project*, J Clin Lipidol. 2017, 11 (3): 749-756.e3
275. Gardette A., Ottaviani S., Sellam J. i in., *Body mass index and response to tocilizumab in rheumatoid arthritis: a real life study*, Clin Rheumatol. 2016, 35 (4): 857-861
276. Garnero P., Thompson E., Woodworth T., Smolen J.S., *Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone*, Arthritis Rheum. 2010, 62 (1): 33-43
277. Generali E., Carrara G., Selmi C. i in., *Comparison of the risks of hospitalisation for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab and etanercept*, Clin Exp Rheumatol. 2017
278. Genovese M.C., Fleischmann R., Furst D. i in., *Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised Phase IIb study*, Ann Rheum Dis. 2014, 73 (9): 1607-1615
279. Ghang B., Kwon O., Hong S. i in., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a reliable marker of treatment response in rheumatoid arthritis patients during tocilizumab therapy*, Mod Rheumatol. 2017, 27 (3): 405-410
280. Golmia R.P., Scheinberg M.A., *Retention rates of infliximab and tocilizumab during a 3-year period in a Brazilian hospital*, Einstein (Sao Paulo) 2013, 11 (4): 492-494
281. Gossec L., Steinberg G., Rouanet S., Combe B., *Fatigue in rheumatoid arthritis: quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS Study*, Clin Exp Rheumatol. 2015, 33 (5): 664-670
282. Grøn K. L., Arkema E. V., Glintborg B. i in., *Risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care with abatacept, rituximab and tocilizumab in Denmark and Sweden*, Ann Rheum Dis. 2019, 78(3): 320-327
283. Grosse U., Henes J., Grözinger G. i in., *Anatomic-functional (perfusion-based) magnetic resonance imaging follow-up in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-*
-

-
- interleukin 6 antibodies: a comparison with clinical scores and serologic data*, J Comput Assist Tomogr. 2015, 39 (1): 75-82
284. Gualtierotti R., Ingegnoli F., Griffini S. i in., *Prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: the beneficial effect of IL-6 receptor blockade*, Clin Exp Rheumatol. 2016, 34 (3): 451-458
285. Gudmann N.S., Hirata S., Karsdal M.A., Kubo S. i in., *Increased remodelling of interstitial collagens and basement membrane is suppressed by treatment in patients with rheumatoid arthritis: serological evaluation of a one-year prospective study of 149 Japanese patients*, Clin Exp Rheumatol. 2018, 14
286. Guggino G., Giardina A.R., Raimondo S. i in., *Targeting IL-6 signalling in early rheumatoid arthritis is followed by Th1 and Th17 suppression and Th2 expansion*, Clinical and Experimental Rheumatology 2014, 32 (1): 77-81
287. Gülfe A., Wallman J.K., Kristensen L.E., *EuroQol-5 dimensions utility gain according to British and Swedish preference sets in rheumatoid arthritis treated with abatacept, rituximab, tocilizumab, or tumour necrosis factor inhibitors: a prospective cohort study from southern Sweden*, Arthritis Res Ther. 2016, 18: 51
288. Hagiwara S, Tsuboi H., Honda F. i in., *Association of anti-Ro/SSA antibody with response to biologics in patients with rheumatoid arthritis*, Mod Rheumatol. 2016, 26 (6): 857-862
289. Hamada K., Sawada Y., Yamaguchi T. i in., *Photosensitivity due to tocilizumab presenting with erythema multiforme-like lesions*, Eur J Dermatol. 2016, 26 (5): 503-504
290. Hammoudeh M., Al Awadhi A., Hasan E.H. i in., *Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Rheumatoid arthritis: An Open-Label Phase 4 Study in Patients from the Middle East*, Int J Rheumatol. 2015, 2015: 975028
291. Haraoui B., Casado G., Czirják L. i in., *Patterns of tocilizumab use, effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis: core data results from a set of multinational observational studies*, Clin Exp Rheumatol. 2017, 35 (6): 899-906
292. Haraoui B., Jamal S., Ahluwalia V. i in., *Real-World Tocilizumab Use in Patients with Rheumatoid Arthritis in Canada: 12-Month Results From an Observational, Noninterventional Study*, Rheumatol Ther 2018, 5: 551-565
293. Haraoui B., Casado G., Czirjak L. i in., *Tocilizumab Patterns of Use, Effectiveness, and Safety in Patients with Rheumatoid Arthritis: Final Results from a Set of Multi-National Non-Interventional Studies*, Rheumatol Ther 2019, 6: 231-243
-

-
294. Harigai M., Nanki T., Koike R. i in., *Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: A nationwide cohort study in Japan*, Mod Rheumatol. 2016, 26 (5): 642-650
295. Harrold L.R., Reed G.W., Solomon D.H. i in., *Comparative effectiveness of abatacept versus tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with prior TNFi exposure in the US Corrona registry*, Arthritis Res Ther. 2016, 18 (1): 280
296. Harrold L.R., John A., Reed G.W. i in., *Impact of Tocilizumab Monotherapy on Clinical and Patient-Reported Quality-of-Life Outcomes in Patients with Rheumatoid arthritis*, Rheumatol Ther. 2017, 4 (2): 405-417
297. Hashimoto J., Garnero P., van der Heijde D. i in., *A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs*, Modern Rheumatology 2009, 19 (3): 273-282
298. Hashimoto J., Garnero P., van der Heijde D. i in., *Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study*, Mod Rheumatol. 2011, 21 (1): 10-15
299. Hashimoto M., Fujii T., Hamaguchi M. in., *Increase of hemoglobin levels by anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis*, PLoS One 2014, 9 (5): e98202
300. Hirabayashi S., Takahashi N., Fukaya N. i in., *Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies*, Clin Rheumatol. 2014, 33 (9): 1247-1254
301. Hirabayashi Y., Ishii T., Harigae H., *Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice*, Rheumatol Int. 2010, 30 (8): 1041-1048
302. Hirabayashi Y., Ishii T., *The DAS28-ESR cutoff value necessary to achieve remission under the new Boolean-based remission criteria in patients receiving tocilizumab*, Clin Rheumatol. 2013, 32 (1): 123-127
303. Hirabayashi Y., Munakata Y., Miyata M. i in., *Clinical and structural remission rates increased annually and radiographic progression was continuously inhibited during a 3-year administration of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center, prospective cohort study by the Michinoku Tocilizumab Study Group*, Modern Rheumatology 2016, 26 (6): 828-835
-

-
304. Hirao M., Hashimoto J., Tsuboi H. i in., *Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab*, Ann Rheum Dis. 2009, 68 (5): 654-657
305. Hirao M., Yamasaki N., Oze H. i in., *Serum level of oxidative stress marker is dramatically low in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab*, Rheumatol Int. 2012, 32 (12): 4041-4045
306. Hirata S., Marotta A., Gui Y. i in., *Serum 14-3-3 η level is associated with severity and clinical outcomes of rheumatoid arthritis, and its pretreatment level is predictive of DAS28 remission with tocilizumab*, Arthritis Res Ther. 2015, 17: 280
307. Hirohata S., Abe A., Murasawa A., i in. *Differential effects of IL-6 blockade tocilizumab and TNF inhibitors on angiogenesis in synovial tissues from patients with rheumatoid arthritis*, Modern Rheumatology 2017, 27 (5): 766-772
308. Hirota T., Suzuki T., Ogishima H. i in., *Evaluation of changes in magnetic resonance images following 24 and 52 weeks of treatment of rheumatoid arthritis with infliximab, tocilizumab, or abatacept*, Mod Rheumatol. 2016, 26 (1): 29-35
309. Hishitani Y., Ogata A., Shima Y. i in., *Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis*, Scand J Rheumatol. 2013, 42 (4): 253-259
310. Hoshi D., Nakajima A., Shidara K. i in., *Disability is the major negative predictor for achievement of Boolean-based remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab*, Mod Rheumatol. 2013, 23 (6): 1205-1210
311. Hugo M., Pierreisnard A., Mehseu-Cetre N. i in., *Action of tocilizumab on energy expenditure in rheumatoid arthritis: A prospective study using calorimetry and actimetry*, Joint Bone Spine. 2017, 84 (6): 751-752
312. Huizinga T.W., Conaghan P.G., Martin-Mola E. i in., *Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study*, Ann Rheum Dis. 2015, 74 (1): 35-43
313. Iannone F., Tampoia M., Giannini M. i in., *Changes in anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor isotypes serum levels in patients with rheumatoid arthritis following treatment with different biological drugs*, Clin Exp Rheumatol. 2016, 34 (3): 424-429
314. Iannone F., Ferraccioli G., Sinigaglia L. i in., *Real-world experience of tocilizumab in rheumatoid arthritis: sub-analysis of data from the Italian biologics' register GISEA*, Clin Rheumatol. 2018, 37 (2): 315-321
-

-
315. Isaacs J.D., Harari O., Kobold U. i in., *Effect of tocilizumab on hematologic markers implicates interleukin-6 signaling in the anemia of rheumatoid arthritis*, Arthritis and rheumatism 2011, 63 (10): SUPPL. 1
316. Ikeda K., Nakagomi D., Sanayama Y. i in., *Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by power Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis: difference between patients treated with methotrexate and those treated with biological agents*, J Rheumatol. 2013, 40 (12): 1967-1976
317. Iking-Konert C., Aringer M., Wollenhaupt J. i in., *Performance of the new 2011 ACR/EULAR remission criteria with tocilizumab using the phase IIIb study TAMARA as an example and their comparison with traditional remission criteria*, Ann Rheum Dis. 2011, 70 (11): 1986-1990
318. Iking-Konert C., von Hinüber U., Richter C. i in., *ROUTINE-a prospective, multicentre, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany*, Rheumatology (Oxford) 2016, 55 (4): 624-635
319. Imamura H., Momohara S., Yano K. i in., *Tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis is associated with reduced fibrinogen levels and increased blood loss after total knee arthroplasty*, Mod Rheumatol. 2018, 30: 1-5
320. Inciarte-Mundo J., Hernández M.V., Rosario V. i in., *Reduction of biological agent dose in rheumatic diseases: descriptive analysis of 153 patients in clinical practice conditions*, Reumatol Clin. 2014, 10 (1): 10-6
321. Inciarte-Mundo J., Ruiz-Esquide V., Hernández M.V. i in., *Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants*, Rheumatology (Oxford) 2015, 54 (12): 2239-2243
322. Isaacs J.D., Harari O., Kobold U. i in., *Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis*, Arthritis Res Ther. 2013, 15 (6): R204
323. Ishiguro N., Atsumi T., Harigai M. i in., *Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study*, Mod Rheumatol. 2017, 27 (2): 217-226
324. Isozaki T., Nishimi S., Nishimi A. i in., *A disintegrin and metalloproteinase (ADAM)-10 as a predictive factor for tocilizumab effectiveness in rheumatoid arthritis*, Mod Rheumatol. 2017, 27 (5): 782-786
-

-
325. Iwamoto N., Fukui S., Umeda M. i in., *Evaluation of switching from intravenous to subcutaneous formulation of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis*, Mod Rheumatol. 2016, 26 (5): 662-666
326. Izumi K., Kaneko Y., Yasuoka H. i in., *Tocilizumab is clinically, functionally, and radiographically effective and safe either with or without low-dose methotrexate in active rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a single-center retrospective cohort study (KEIO-TCZ study) at week 52*, Mod Rheumatol. 2015, 25 (1): 31-37
327. Izumi K., Kaneko Y., Hashizume M. i in., *Baseline Serum Osteopontin Levels Predict the Clinical Effectiveness of Tocilizumab but Not Infliximab in Biologic-Naïve Patients with Rheumatoid arthritis: A Single-Center Prospective Study at 1 Year (the Keio First-Bio Cohort Study)*, PLoS One. 2015, 10 (12): e0145468
328. Izumi K., Kaneko Y., Hashizume M. i in., *Erratum: Baseline serum osteopontin levels predict the clinical effectiveness of tocilizumab but not infliximab in biologic-Naïve patients with rheumatoid arthritis: A single-center prospective study at 1 year (the Keio First-Bio Cohort Study) (PLoS ONE (2015) 10:12 (e0145468) DOI:10.1371/journal.pone.0145468)*, PLoS ONE. 2016, 11 (3)
329. Johnston S.S., McMorrow D., Farr A.M. i in., *Comparison of Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy Persistence Between Biologics Among Rheumatoid arthritis Patients Switching from Another Biologic*, Rheumatol Ther. 2015, 2 (1): 59-71
330. Jones G., Sebba A., Gu J. i in., *Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study*, Annals of the rheumatic diseases 2010, 69 (1): 88-96
331. Jones G., Hall S., Bird P. i in., *A retrospective review of the persistence on bDMARDs prescribed for the treatment of rheumatoid arthritis in the Australian population*, Int J Rheum Dis. 2017
332. Jørgensen T.S., Kristensen L.E., Christensen R. i in., *Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: a cohort study of patients registered in the Danish biologics registry*, Rheumatology (Oxford) 2015, 54 (12): 2156-2165
333. Jørgensen T.S., Turesson C., Kapetanovic M. i in., *EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry*, PLoS One 2017, 12 (2): e0169946
-

-
334. Kameda H., Tokuda H., Sakai F. i in., *Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: Importance of Pneumocystis pneumonia in Japan revealed by a multicenter study*, Internal Medicine 2011, 50 (4): 305-313
335. Kamishima T., Tanimura K., Aoki Y. i in., *Simplified approach to MR image quantification of the rheumatoid wrist: a pilot study*, Skeletal Radiol. 2011, 40 (1): 65-74
336. Kamishima T., Tanimura K., Shimizu M. i in., *Monitoring anti-interleukin 6 receptor antibody treatment for rheumatoid arthritis by quantitative magnetic resonance imaging of the hand and power Doppler ultrasonography of the finger*, Skeletal Radiology 2011, 40 (6): 745-755
337. Kanbe K., Nakamura A., Inoue Y. i in., *Osteoprotegerin expression in bone marrow by treatment with tocilizumab in rheumatoid arthritis*, Rheumatol Int. 2012, 32 (9): 2669-2674
338. Kanbe K., Chen Q., Nakamura A., Hobo K., *Inhibition of MAP kinase in synovium by treatment with tocilizumab in rheumatoid arthritis*, Clin Rheumatol. 2011, 30 (11): 1407-1413
339. Kaneko A., Kida D., Saito K. i in., *Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAI (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAI*, Rheumatol Int. 2012, 32 (11): 3631-3637
340. Kaneko Y., Atsumi T., Tanaka Y. i in., *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
341. Kapetanovic M.C., Kristensen L.E., Saxne T. i in., *Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis*, Arthritis Res Ther. 2014, 16 (1): R2
342. Kardos Z., Oláh C., Sepsi M. i in., *Increased frequency of temporal acoustic window failure in rheumatoid arthritis: a manifestation of altered bone metabolism?*, Clin Rheumatol. 2018
343. Karsdal M.A., Schett G., Emery P. i in., *IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522)*, Semin Arthritis Rheum. 2012, 42 (2): 131-139
-

-
344. Kasama T., Isojima S., Umemura M. i in., *Serum macrophage migration inhibitory factor levels are correlated with response to tocilizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis*, Rheumatol Int. 2014, 34 (3): 429-433
345. Kaufmann J., Feist E., Roske A.-E., Schmidt W.A., *Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: Efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice*, Clinical Rheumatology 2013, 32 (9): 1347-1355
346. Kawasaki Y., Hashimoto T., Okano T. i in., *Shorter disease duration is important for tocilizumab to achieve Boolean remission*, Mod Rheumatol. 2013, 23 (6): 1192-1197
347. Kawashiri S.Y., Kawakami A., Yamasaki S. i in., *Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis*, Rheumatol Int. 2011, 31 (4): 451-456
348. Kawashiri S.Y., Kawakami A., Iwamoto N. i in., *Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast-like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs*, J Rheumatol. 2009, 36 (11): 2397-2402
349. Kawashiri S.Y., Kawakami A., Iwamoto N. i in., *Disease activity score 28 may overestimate the remission induction of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: comparison with the remission by the clinical disease activity index*, Mod Rheumatol. 2011, 21 (4): 365-369
350. Kawashiri S.Y., Kawakami A., Iwamoto N. i in., *In rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab, the rate of clinical disease activity index (CDAI) remission at 24 weeks is superior in those with higher titers of IgM-rheumatoid factor at baseline*, Mod Rheumatol. 2011, 21 (4): 370-374
351. Kawashiri S.Y., Nishino A., Suzuki T. i in., *Rapid improvement of Clinical Disease Activity Index (CDAI) at 3 months predicts a preferable CDAI outcome at 1 year in active rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: results from an observational investigation of daily clinical practice*, Clin Exp Rheumatol. 2016, 34 (5): 808-812
352. Keystone E.C., Anisfeld A., Ogale S. i in., *Continued benefit of tocilizumab plus disease-modifying antirheumatic drug therapy in patients with rheumatoid arthritis and inadequate clinical responses by week 8 of treatment*, Journal of rheumatology 2014, 41 (2): 216-226
353. Khawaja M.N., Bergman M.J., Yourish J. i in., *Routine Assessment of Patient Index Data 3 and the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Remission Definitions as Predictors of Radiographic Outcome in a Rheumatoid arthritis Clinical Trial With Tocilizumab*, Arthritis Care and Research 2017, 69 (5): 609-615
-

-
354. Kihara M., Davies R., Kearsley-Fleet L. i in., *Use and effectiveness of tocilizumab among patients with rheumatoid arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis*, Clin Rheumatol. 2017, 36 (2): 241-250
355. Kikuchi J., Hashizume M., Kaneko Y. i in., *Peripheral blood CD4(+)CD25(+)CD127(low) regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: increase in regulatory T cells correlates with clinical response*, Arthritis Res Ther. 2015, 17: 10, doi: 10.1186/s13075-015-0526-4
356. Killock D., *Rheumatoid arthritis: Tocilizumab is efficacious in active RA as little as 1 week after treatment*, Nature Reviews Rheumatology 2011, 7 (12): 683
357. Kim S.K., Choe J.Y., Park S.H., Lee H., *No predictive effect of body mass index on clinical response in patients with rheumatoid arthritis after 24 weeks of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a single-center study*, Clin Rheumatol. 2016, 35 (5): 1129-1136
358. Kim S.C., Solomon D.H., Rogers J.R. i in., *Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid arthritis: A Multi-Database Cohort Study*, Arthritis Rheumatol. 2017, 69 (6): 1154-1164
359. Kizaki K., Yamashita F., Hayashi T., Funakoshi N., *Infliximab is equivalently suppressing oxidative stress compared to tocilizumab among well-controlled patients with rheumatoid arthritis*, Int J Rheum Dis. 2016
360. Kneepkens E.L., van den Oever I., Plasencia C.H. i in., *Serum tocilizumab trough concentration can be used to monitor systemic IL-6 receptor blockade in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study*, Scand J Rheumatol. 2017, 46 (2): 87-94
361. Kobayakawa T., Kojima T., Takahashi N. i in., *Drug retention rates of second biologic agents after switching from tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis in Japanese patients on low-dose methotrexate or without methotrexate*, Mod Rheumatol. 2015, 25 (2): 251-256
362. Kobayashi H., Kobayashi Y., Giles J.T. i in., *Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging*, J Rheumatol. 2014, 41 (10): 1916-1921
363. Kobayashi Y., Kobayashi H., Giles J.T. i in., *Association of tocilizumab treatment with changes in measures of regional left ventricular function in rheumatoid arthritis, as*
-

-
- assessed by cardiac magnetic resonance imaging*, Int J Rheum Dis. 2016, 19 (11): 1169-1174
364. Koike T., Harigai M., Inokuma S. i in., *Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients*, Ann Rheum Dis. 2011, 70 (12): 2148-2151
365. Koike T., Harigai M., Inokuma S. i in., *Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan*, J Rheumatol. 2014, 41 (1): 15-23
366. Koiwa M., Goto S., Takahashi K. i in., *Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Rheumatoid arthritis Treated with Biological Agents*, J Nippon Med Sch. 2016, 83 (3): 118-124
367. Kojima T., Kaneko A., Hirano Y. i in., *Study protocol of a multicenter registry of patients with rheumatoid arthritis starting biologic therapy in Japan: Tsurumi Biologics Communication Registry (TBCR) study*, Mod Rheumatol. 2012, 22 (3): 339-345
368. Kojima T., Kaneko A., Hirano Y. i in., *Early aggressive intervention with tocilizumab for rheumatoid arthritis increases remission rate defined using a Boolean approach in clinical practice*, Modern Rheumatology 2012, 22 (3): 370-375
369. Kojima T., Yabe Y., Kaneko A. i in., *Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis*, Mod Rheumatol. 2013, 23 (5): 977-985
370. Kojima T., Yabe Y., Kaneko A. i in., *Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcomes for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study*, Rheumatology (Oxford) 2015, 54 (1): 113-120
371. Kojima T., Takahashi N., Funahashi K. i in., *Improved safety of biologic therapy for rheumatoid arthritis over the 8-year period since implementation in Japan: long-term results from a multicenter observational cohort study*, Clin Rheumatol. 2016, 35 (4): 863-871
372. Kremer J.M., Rigby W., Singer N.G. i in., *Sustained Response Following Discontinuation of Methotrexate in Patients With Rheumatoid arthritis Treated With Subcutaneous Tocilizumab: Results From a Randomized, Controlled Trial*, Arthritis Rheumatol. 2018
373. Kubandova Z., Mathieu S., Pourtier C., Soubrier M., *Serious herpes zoster in rheumatoid arthritis under anti-interleukin-6 receptor antibody*, Joint Bone Spine 2010, 77 (6): 623-624
-

-
374. Kubo S., Nakayamada S., Nakano K. i in., *Comparison of the efficacies of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis by propensity score matching*, Ann Rheum Dis. 2016, 75 (7): 1321-1327
375. Kume K., Amano K., Yamada S. i in., *Very early improvements in the wrist and hand assessed by power Doppler sonography predicting later favorable responses in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2011, 63 (10): 1477-1481
376. Kume K., Amano K., Yamada S. i in., *The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis*, Rheumatology (Oxford). 2014, 53 (5): 900-903
377. Lang V.R., Englbrecht M., Rech J. i in., *Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab*, Rheumatology (Oxford) 2012, 51 (5): 852-857
378. Lazzerini P.E., Acampa M., Capecchi P.L. i in., *Antiarrhythmic potential of anticytokine therapy in rheumatoid arthritis: tocilizumab reduces corrected QT interval by controlling systemic inflammation*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2015, 67 (3): 332-339
379. Lauper K., Mongin D., Iannone F. i in., *Comparative effectiveness of TNF inhibitors and tocilizumab with and without conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a pan-European observational cohort of bio-naïve patients with rheumatoid arthritis*, Semin Arthritis Rheum. 2019 Jun 28. pii: S0049-0172(19)30203-3. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.020. [Epub ahead of print]
380. Lee S.J., Park W., Park S.H. i in., *Low baseline interleukin-17A levels are associated with better treatment response at 12 weeks to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis patients*, J Immunol Res. 2015
381. Lee J.S., Chapman M.J., Piraino P. i in., *Remodeling of plasma lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis: Interleukin-6 receptor-alpha inhibition with tocilizumab*, Proteomics Clin Appl. 2016, 10 (2): 183-194
382. Lee S.J., Park W., Park S.H. i in., *Erratum to "Low Baseline Interleukin-17A Levels Are Associated with Better Treatment Response at 12 Weeks to Tocilizumab Therapy in Rheumatoid Arthritis Patients"*, J Immunol Res. 2017, 2017: 7869412
383. Leffers H.C., Ostergaard M., Grintborg B. i in., *Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry*, Ann Rheum Dis. 2011, 70 (7): 1216-1222
-

-
384. Leon L., Gomez A., Vadillo C. i in., *Severe adverse drug reactions to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis in clinical practice*, Clin Exp Rheumatol. 2018, 36 (1): 29-35
385. Li S., Wu Z., Li L., Liu X., *Interleukin-6 (IL-6) Receptor Antagonist Protects Against Rheumatoid arthritis*, Med Sci Monit. 2016, 20 (22): 2113-2118
386. Li N., Betts K.A., Messali A.J. i in., *Real-world Effectiveness of Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs for the Treatment of i Rheumatoid arthritis After Etanercept Discontinuation in the United Kingdom, France, and Germany*, Clin Ther. 2017, 39 (8): 1618-1627
387. Lim C.H., Chen H.H., Chen Y.H. i in., *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
388. Lin C.T., Huang W.N., Hsieh C.W. i in., *Safety and effectiveness of tocilizumab in treating patients with rheumatoid arthritis - A three-year study in Taiwan*, J Microbiol Immunol Infect. 2017, S1684-1182(17)30105-6
389. Lindegaard H.M., Johansen P., Gröndal G. i in., *Doubling the single-dose infusion rate of tocilizumab in rheumatoid arthritis is safe and efficacious*, Scand J Rheumatol. 2016, 45 (4): 262-266
390. Liu Y., Shu Q., Gao L. i in., *Increased Tim-3 expression on peripheral lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis negatively correlates with disease activity*, Clin Immunol. 2010, 137 (2): 288-295
391. Machado-Alba J.E., Ruiz A.F., Machado-Duque M.E., *Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis*, Rev Panam Salud Publica. 2014, 36 (6): 396-401
392. Mahlich J., Sruamsiri R., *Treatment patterns of rheumatoid arthritis in Japanese hospitals and predictors of the initiation of biologic agents*, Current Medical Research and Opinion 2017, 33 (1): 101-107
393. Mahmood Z., Muhammad K., Schmalzing M., *CD27-IgD- memory B cells are modulated by in vivo interleukin-6 receptor (IL-6R) blockade in rheumatoid arthritis*, Arthritis Res Ther. 2015, 17: 61
394. Makino T., Kaito T., Tsuboi H. i in., *Late-onset deep surgical-site infection after posterior lumbar interbody fusion in a patient treated with tocilizumab, unusual changes in inflammatory markers*, European Spine Journal 2014, 23 (SUPPL.2): S296-S301
-

-
395. Makrilakis K., Fragiadaki K., Smith J. i in., *Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade*, Clin Rheumatol. 2015, 34 (3): 419-427
396. Maldonado-Montoro M., Cañadas-Garre M., González-Utrilla A., Ángel Calleja-Hernández M., *Influence of IL6R gene polymorphisms in the effectiveness to treatment with tocilizumab in rheumatoid arthritis*, Pharmacogenomics J. 2018, 18 (1): 167-172
397. Maldonado-Montoro M., Cañadas-Garre M., González-Utrilla A. i in., *Genetic and clinical biomarkers of tocilizumab response in patients with rheumatoid arthritis*, Pharmacol Res. 2016, 111: 264-271
398. Maneiro J.R., Perez-Pampin E., Salgado E. i in., *Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a single-centre experience*, Rheumatol Int. 2014, 34 (8): 1059-1063
399. Mariette X., Gottenberg J.-E., Ravaud P., Combe B., *Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: Data from the French registries*, Rheumatology 2011, 50 (1): 222-229
400. Matsuno H., *Remarkable efficacy of tocilizumab for treating rheumatoid arthritis in patients with high platelet counts*, Mod Rheumatol. 2015, 25 (1): 38-42
401. Mena-Vázquez N., Manrique-Arija S., Rojas-Giménez M. i in., *Analysis of effectiveness, safety and optimization of tocilizumab in a cohort of patients with rheumatoid arthritis in clinical practice*, Reumatol Clin. 2019, 15(1): 21-26
402. Mercer L.K., Askling J., Raaschou P. i in., *Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers*, Ann Rheum Dis. 2017, 76 (2): 386-391
403. Mesko B., Poliska S., Szamosi S. i in., *Peripheral blood gene expression and IgG glycosylation profiles as markers of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis*, J Rheumatol. 2012, 39 (5): 916-928
404. Miwa Y., Saito M., Furuya H. i in., *Clinical Characteristics of Rheumatoid arthritis Patients Achieving Functional Remission after Six Months of Non-tumor Necrosis Factor Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) Treatment*, Intern Med. 2017, 56 (17): 2271-2275
405. Miyagawa I., Nakayamada S., Saito K. i in., *Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis*, Modern Rheumatology 2014, 24 (3): 405-409
-

-
406. Mohr M., Jacobi A.M., *Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: response to IL-6R blockade*, Scand J Rheumatol. 2011, 40 (5): 400-401
407. Mokuda S., Murata Y., Sawada N. i in., *Tocilizumab induced acquired factor XIII deficiency in patients with rheumatoid arthritis*, PLoS One 2013, 8 (8): e69944
408. Monemi S., Berber E., Sarsour K. i in., *Incidence of Gastrointestinal Perforations in Patients with Rheumatoid arthritis Treated with Tocilizumab from Clinical Trial, Postmarketing, and Real-World Data Sources*, Rheumatol Ther. 2016, 3 (2): 337-352
409. Monti S., Klersy C., Gorla R. i in., *Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry*, Clinical Rheumatology 2017, 36 (4): 753-761
410. Morel J., Constantin A., Baron G. i in., *Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the French Registry REGATE*, Rheumatology (Oxford) 2017, 56 (10): 1746-1754
411. Mourgues C., Henquell C., Tatar Z. i in., *Monitoring of Epstein-Barr virus (EBV)/cytomegalovirus (CMV)/varicella-zoster virus (VZV) load in patients receiving tocilizumab for rheumatoid arthritis*, Joint Bone Spine. 2016, 83 (4): 412-415
412. Mori S., Fujiyama S., *Comment on: Tocilizumab treatment in a patient suffering from rheumatoid arthritis and concomitant chronic hepatitis C infection*, Rheumatology (United Kingdom) 2012, 51 (12): 2300-2302
413. Mori S., Ueki Y., Hirakata N. i in., *Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis*, Ann Rheum Dis. 2012, 71 (12): 2006-2010
414. Mori S., *Additional use of tacrolimus after switching to tocilizumab therapy in patients with primary lack of efficacy of infliximab therapy for rheumatoid arthritis*, Modern Rheumatology 2012, 22 (6): 947-950
415. Mori S., Ueki Y., Akeda Y. i in., *Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy*, Ann Rheum Dis. 2013, 72 (8): 1362-1366
416. Mori S., Terada K., Ueki Y., *Tocilizumab-induced hyperbilirubinemia in Japanese patients with rheumatoid arthritis: its association with UDP glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms*, Mod Rheumatol. 2012, 22 (4): 515-523
417. Mori S., Yoshitama T., Hidaka T. i in., *Effectiveness and safety of tocilizumab therapy for patients with rheumatoid arthritis and renal insufficiency: a real-life registry study in Japan (the ACTRA-RI study)*, Ann Rheum Dis. 2015, 74 (3): 627-630
-

-
418. Mori S., Yoshitama T., Hidaka T. i in., *Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan*, PLoS One 2017, 12 (6): e0179179
419. Mori S., Yoshitama T., Abe Y. i in., *Retention of tocilizumab with and without methotrexate during maintenance therapy for rheumatoid arthritis: the ACTRA-RI cohort study*, Rheumatology (Oxford). 2019, 58(7): 1274-1284
420. Morrisroe K., Wong M., *Drug-induced hypereosinophilia related to tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis*, Rheumatology (Oxford) 2015, 54 (11): 2113-2114
421. Moura R.A., Quaresma C., Vieira A.R. i in., *B-cell phenotype and IgD-CD27- memory B cells are affected by TNF-inhibitors and tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis*, PLoS One. 2017, 12 (9): e0182927
422. Mueller R.B., Graninger W., Sidiropoulos P. i in., *Median time to low disease activity is shorter in tocilizumab combination therapy with csDMARDs as compared to tocilizumab monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to csDMARDs and/or TNF inhibitors: sub-analysis of the Swiss and Austrian patients from the ACT-SURE study*, Clinical Rheumatology 2017, 36 (10): 2187-2192
423. Muhammad K., Roll P., Seibold T. i in., *Impact of IL-6 receptor inhibition on human memory B cells in vivo: impaired somatic hypermutation in preswitch memory B cells and modulation of mutational targeting in memory B cells*, Ann Rheum Dis. 2011, 70 (8): 1507-1510
424. Muller N., Doring F., Klapper M. i in., *Interleukin-6 and Tumour Necrosis Factor-alpha differentially regulate lincRNA transcripts in cells of the innate immune system in vivo in human subjects with rheumatoid arthritis*, Cytokine 2014, 68 (1): 65-68
425. Murota A., Suzuki K., Kassai Y. i in., *Serum proteomic analysis identifies interleukin 16 as a biomarker for clinical response during early treatment of rheumatoid arthritis*, Cytokine 2016, 78: 87-93
426. Nagai Y., Yokogawa N., Shimada K., Sugii S., *Comparison of the clinical characteristics and severity of community-acquired pneumonia between patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab and those treated with TNF inhibitor*, Mod Rheumatol. 2018, 4: 1-6
427. Nagamine R., Chen W., Hara T. i in., *Immediate reduction of white blood cell count after tocilizumab administration was observed in some cases*, Modern Rheumatology 2009, 19 (3): 348-350
-

-
428. Nagashima T., Minota S., *Long-term tocilizumab therapy in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B*, Rheumatology 2008, 47 (12): 1838-1840
429. Nagashima T., Minota S., *Tocilizumab for rheumatoid arthritis with chronic hepatitis B virus infection without antiviral therapy*, Journal of Rheumatology 2010, 37 (5): 1066
430. Nakagawa J., Koyama Y., Kawakami A. i in., *A novel scoring system based on common laboratory tests predicts the efficacy of TNF-inhibitor and IL-6 targeted therapy in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, multicenter observational study*, Arthritis Res Ther. 2017, 19 (1): 185
431. Nakajima K., Watanabe O., Mochizuki M. i in., *Pregnancy outcomes after exposure to tocilizumab: A retrospective analysis of 61 patients in Japan*, Mod Rheumatol. 2016, 26 (5): 667-671
432. Nakamura S., Suzuki K., Iijima H. i in., *Identification of baseline gene expression signatures predicting therapeutic responses to three biologic agents in rheumatoid arthritis: a retrospective observational study*, Arthritis Research & Therapy 2016, 18:159: 1-12
433. Nakamura J., Nagashima T., Nagatani K. i in., *Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs*, International Journal of Rheumatic Diseases 2016, 19 (5): 470-475
434. Nakashima Y., Kondo M., Harada H. i in., *Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate*, Mod Rheumatol. 2010, 20 (4): 343-352
435. Nakashima Y., Kondo M., Fukuda T. i in., *Remission in patients with active rheumatoid arthritis by tocilizumab treatment in routine clinical practice: results from 3 years of prospectively registered data*, Modern Rheumatology 2013, 1-10
436. Nakashima Y., Kondo M., Fukuda T. i in., *Remission in patients with active rheumatoid arthritis by tocilizumab treatment in routine clinical practice: results from 3 years of prospectively registered data*, Mod Rheumatol. 2014, 24 (2): 258-264
437. Nakashita T., Ando K., Kaneko N. i in., *Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis*, BMJ Open. 2014, 4 (8): e005615
438. Narváez J., Díaz-Torné C., Magallares B. i in., *Comparative effectiveness of tocilizumab with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis*, PLoS One 2015, 10 (4): e0123392
-

-
439. Narváez J., Magallares B., Díaz Torné C. i in., *Predictive factors for induction of remission in patients with active rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in clinical practice*, Semin Arthritis Rheum. 2016, 45 (4): 386-3890
440. Nisar M.K., Rafiq A., Ostor A.J.K., *Biologic therapy for inflammatory arthritis and latent tuberculosis: real world experience from a high prevalence area in the United Kingdom*, Clinical Rheumatology 2015, 34 (12): 2141-2145
441. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. i in., *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*, Modern rheumatology 2009, 19 (1): 12-19
442. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. i in., *Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study*, Annals of the rheumatic diseases 2009, 68 (10): 1580-1584
443. Nishimoto N., Takagi N., *Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24-week treatment with tocilizumab: subanalysis of the SATORI study*, Mod Rheumatol. 2010, 20 (6): 539-547
444. Nishimoto N., Amano K., Hirabayashi Y. i in., *Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study*, Modern Rheumatology 2014, 24 (1): 17-25
445. Nishimoto N., Amano K., Hirabayashi Y. i in., *Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study*, Mod Rheumatol. 2014, 24 (1): 26-32
446. Nishina N., Kikuchi J., Hashizume M. i in., *Baseline levels of soluble interleukin-6 receptor predict clinical remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: implications for molecular targeted therapy*, Ann Rheum Dis. 2014, 73 (5): 945-947
447. Nishiyama S., Aita T., Yoshinaga Y. i in., *Proposing a method of regional assessment and a novel outcome measure in rheumatoid arthritis*, Rheumatology International 2012, 32 (8): 2569-2571
448. Notario Ferreira I., Ferrer González M.A., Morales Garrido P. i in., *Two-year efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in clinical practice*, Reumatol Clin. 2017, 13 (2): 78-84
-

-
449. Ogata A., Morishima A., Hirano T. i in., *Improvement of HbA1c during treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab*, Ann Rheum Dis. 2011, 70 (6): 1164-1165
450. Ogata A., Tanimura K., Sugimoto T. i in., *Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis*, Arthritis care & research 2014, 66 (3): 344-354
451. Ogata A., Atsumi T., Fukuda T. i in., *Sustainable Efficacy of Switching From Intravenous to Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid arthritis*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2015, 67 (10): 1354-1362
452. Ogata A., Amano K., Dobashi H. i in., *Longterm Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy: Results from the 2-year Open-label Extension of the MUSASHI Study*, J Rheumatol. 2015, 2 (5): 799-809
453. Ogata A., Tanaka Y., Ishii T. i in., *A randomized, double-blind, parallel-group, phase III study of shortening the dosing interval of subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results of the 12-week double-blind period*, Mod Rheumatol. 2018, 28 (1): 76-84
454. Ohsugi Y., *Efficacy of tocilizumab, a humanized anti-IL-6 receptor antibody, in rheumatoid arthritis*, Therapy 2008, 5 (5): 663-666
455. Ohta S., Tsuru T., Terao K. i in., *Mechanism-Based approach using a biomarker response to evaluate tocilizumab subcutaneous injection in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to synthetic dmards (matsuri study)*, Journal of Clinical Pharmacology 2014, 54 (1): 109-119
456. Okamura K., Yonemoto Y., Okura C. i in., *Evaluation of tocilizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis based on FDG-PET/CT*, BMC Musculoskeletal Disorders 2014, 15 (1): Article Number: 384
457. Okano T., Inui K., Tada M. i in., *Levels of interleukin-1 beta can predict response to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: the PETITE (predictors of effectiveness of tocilizumab therapy) study*, Rheumatol Int. 2016, 36 (3): 349-357
458. Ormseth M.J., Yancey P.G., Solus J.F. i in., *Effect of Drug Therapy on Net Cholesterol Efflux Capacity of High-Density Lipoprotein-Enriched Serum in Rheumatoid arthritis*, Arthritis Rheumatol. 2016, 68 (9): 2099-2105
-

-
459. Pappas D.A., John A., Curtis J.R. i in., *Dosing of Intravenous Tocilizumab in a Real-World Setting of Rheumatoid arthritis: Analyses from the Corrona Registry*, *Rheumatol Ther.* 2016, 3 (1): 103-115
460. Pascart T., Philippe P., Drumez E., i in., *Comparative efficacy of tocilizumab, abatacept and rituximab after non-TNF inhibitor failure: results from a multicentre study*, *Int J Rheum Dis.* 2016, 19 (11): 1093-1102
461. Patel A.M., Moreland L.W., *Tocilizumab versus methotrexate in moderate to severe rheumatoid arthritis*, *Curr Rheumatol Rep.* 2009, 11 (5): 313-314
462. Patschan S., Nemirovsky K., Henze E. i in., *Tocilizumab increases EPC regeneration in rheumatoid arthritis*, *Scand J Rheumatol.* 2014, 43 (6): 528-530
463. Paul S.K., Montvida O., Best J.H. i in., *Effectiveness of biologic and non-biologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: New evidence from real-world data*, *Semin Arthritis Rheum.* 2018, 47 (4): 478-484
464. Pawar A., Desai R. J., Solomon D. H. i in., *Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study*, *Ann Rheum Dis.* 2019, 78(4): 456-464
465. Pers Y.M., Schaub R., Constant E. i in., *Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis*, *Joint Bone Spine.* 2015, 82 (1): 25-30
466. Pers Y.M., Fortunet C., Constant E. i in., *Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice*, *Rheumatology (Oxford)* 2014, 53 (1): 76-84
467. Pinto J.L., Mora G.E., Fernandez-Avila D.G. i in., *Tocilizumab in a patient with tophaceous gout resistant to treatment*, *Reumatologia Clinica* 2013, 9 (3): 178-180
468. Pérez-Sánchez C., Ruiz-Limón P., Aguirre M.A. i in., *Diagnostic potential of NETosis-derived products for disease activity, atherosclerosis and therapeutic effectiveness in Rheumatoid arthritis patients*, *J Autoimmun.* 2017, 82: 31-40
469. Protogerou A.D., Zampeli E., Fragiadaki K. i in., *A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis*, *Atherosclerosis* 2011, 219 (2): 734-736
470. Provan S.A., Berg I.J., Hammer H.B. i in., *The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tociliziumab*, *PLoS One* 2015, 10 (6): e0130709
-

-
471. Ramos-Remus C., Muriel-Vizcaino R., *The OPTION trial: Inhibition of the interleukin-6 receptor with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis*, *Future Rheumatology* 2008, 3 (5): 429-434
472. Rao V.U., Pavlov A., Klearman M. i in., *An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy*, *Arthritis Rheumatol.* 2015, 67 (2): 372-380
473. Reiss W.G., Devenport J.N., Low J.M. i in., *Interpreting the multi-biomarker disease activity score in the context of tocilizumab treatment for patients with rheumatoid arthritis*, *Rheumatol Int.* 2016, 36 (2): 295-300
474. Richez C., Barnetche T., Khoryati L. i in., *Tocilizumab treatment decreases circulating myeloid dendritic cells and monocytes, 2 components of the myeloid lineage*, *J Rheumatol.* 2012, 39 (6): 1192-1197
475. Roberts L., Tymms K., De Jager J. i in., *The CEDAR Study: A longitudinal study of the clinical effects of conventional DMARDs and biologic DMARDs in Australian rheumatology practice*, *International Journal of Rheumatology* 2017, Article Number: 1201450
476. Rocchi V., Puxeddu I., Cataldo G. i in., *Hypersensitivity reactions to tocilizumab: role of skin tests in diagnosis*, *Rheumatology (Oxford)* 2014, 53 (8): 1527-1529
477. Roll P., Muhammad K., Schumann M. i in., *In vivo effects of the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab on the B cell compartment*, *Arthritis Rheum.* 2011, 63 (5): 1255-1264
478. Romano C., Del Mastro A., Sellitto A. i in., *Tocilizumab reduces complement C3 and C4 serum levels in rheumatoid arthritis patients*, *Clin Rheumatol.* 2018
479. Romão V.C., Santos M.J., Polido-Pereira J. i in., *Comparative Effectiveness of Tocilizumab and TNF Inhibitors in Rheumatoid arthritis Patients: Data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register*, *Reuma.pt, Biomed Res Int.* 2015, 2015: 279890
480. Roux C., Breuil V., Albert C. i in., *Ophthalmic herpes zoster infection in patients with rheumatoid arthritis who were treated with tocilizumab*, *J Rheumatol.* 2011, 38 (2): 399
481. Rutherford A.I., Subesinghe S., Hyrich K.L., Galloway J.B., *Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid arthritis*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018, 77 (6): 905-910
482. Sagawa A., *The efficacy and safety of reinstitution of tocilizumab in patients with relapsed active rheumatoid arthritis after long-term withdrawal of tocilizumab: retreatment of patients with rheumatoid arthritis with novel anti-IL-6 receptor antibody after a long-term interval following SAMURAI: the RONIN study*, *Mod Rheumatol.* 201, 21 (4): 352-358
-

-
483. Sahraoui A., Kloster-Jensen K., Ueland T. i in., *Anakinra and tocilizumab enhance survival and function of human islets during culture: Implications for clinical islet transplantation*, Cell Transplantation 2014, 23 (10): 1199-1211
484. Saiki O., Uda H., *Successful extension of tocilizumab infusion intervals from 4 weeks to 6 or 5 weeks in 90% of RA patients with good response to 4-week intervals*, Clin Exp Rheumatol. 2017, 35 (4): 666-670
485. Saito S., Suzuki K., Yoshimoto K. i in., *A new bioassay for measuring the strength of IL-6/STAT3 signal inhibition by tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis*, Arthritis Research and Therapy 2017, 19 (1)
486. Saito S., Kaneko Y., Izumi K., Takeuchi T., *Utility of dose frequency adjustment in tocilizumab administration for rheumatoid arthritis*, Journal of Rheumatology 2017, 44 (5): 553-557
487. Samson M., Audia S., Janikashvili N. i in., *Brief report: inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis*, Arthritis Rheum. 2012, 64 (8): 2499-2503
488. Sanayama Y., Ikeda K., Saito Y. i in., *Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: biomarkers identified by analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray*, Arthritis Rheumatol. 2014, 66 (6): 1421-1431
489. Saraux A., Rouanet S., Flipo R.-M. i in., *Glucocorticoid-sparing in patients suffering from rheumatoid arthritis and treated with tocilizumab: The SPARE-1 study*, Clinical and Experimental Rheumatology 2016, 34 (2): 303-310
490. Sato E., Tanaka E., Ochiai M. i in., *Chronological changes in baseline disease activity of patients with rheumatoid arthritis who received biologic DMARDs between 2003 and 2012*, Mod Rheumatol. 2015, 25 (3): 350-357
491. Scherlinger M., Alain S., Richez C., *Monitoring of Epstein-Barr virus (EBV)/cytomegalovirus (CMV)/varicella-zoster virus (VZV) load in patients receiving tocilizumab for rheumatoid arthritis*, Joint Bone Spine. 2018, 85 (2): 259-260
492. Shimamoto K., Ito T., Ozaki Y., *Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis*, J Rheumatol. 2013, 40 (7): 1074-1081
493. Shimizu Y., Tanaka E., Inoue E. i in., *Reduction of methotrexate and glucocorticoids use after the introduction of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with*
-

-
- rheumatoid arthritis in daily practice based on the IORRA cohort*, Mod Rheumatol. 2017, 14: 1-7
494. Shono Y., Kamata M., Takeoka S. i in., *Cutaneous sarcoidosis in a patient with rheumatoid arthritis receiving tocilizumab*, J Dermatol. 2018
495. Siebuhr A.S., Bay-Jensen A.C., Leeming D.J. i in., *Serological identification of fast progressors of structural damage with rheumatoid arthritis*, Arthritis Res Ther. 2013, 15 (4): R86
496. Siebuhr A.S., Kjelgaard-Petersen C.F., Sun S. i in., *Suppression of active, but not total MMP-3, is associated with treatment response in a phase III clinical study of rheumatoid arthritis*, Clinical and Experimental Rheumatology 2018, 36 (1): 94-101
497. Sieper J., Porter-Brown B., Thompson L i in., *Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: Results of randomised, placebo-controlled trials*, Annals of the Rheumatic Diseases 2014, 73 (1): 95-100
498. Sigaux J., Hamze M., Daien C., Morel J. i in., *Immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis*, Joint Bone Spine. 2017, 84 (1): 39-45
499. Smolen J.S., Avila J.C., Aletaha D., *Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction*, Annals of the rheumatic diseases 2012, 71 (5): 687-693
500. Snir A., Kessel A., Haj T. i in., *Anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab): a B cell targeting therapy*, Clin Exp Rheumatol. 2011, 29 (4): 697-700
501. Song S.N., Iwahashi M., Tomosugi N. i in., *Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients*, Arthritis Res Ther. 2013, 15 (5): R141
502. Sparsa L., Afif N., Bularca S. i in., *Paradoxical cutaneous reactions associated with tocilizumab therapy*, Revue de Medecine Interne 2014, 35 (9): 613-616
503. Stamm T.A., Reichardt B., Zwerina J. i in., *Use of biological disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis in Austria from 2008 to 2011 : A retrospective analysis of 72% of the population*, Wien Klin Wochenschr 2018
504. Strand V., Burmester G.R., Ogale S. i in., *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
-

-
505. Strand V., Michalska M., Birchwood C. i in., *Impact of tocilizumab monotherapy on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from two randomised controlled trials*, RMD Open. 2017, 3 (2): e000496
506. Strang A.C., Bisoesndial R.J., Kootte R.S. i in., *Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis*, Atherosclerosis 2013, 229(1): 174-181
507. Strangfeld A., Richter A., Siegmund B. i in., *Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs*, Ann Rheum Dis. 2017, 76 (3): 504-510
508. Suzuki T., Hirota T., Ogishima H. i in., *Subclinical inflammation with tocilizumab treatment of rheumatoid arthritis: MRI evaluation for 2 years*, Int J Rheum Dis. 2015, 18 (1): 108-110
509. Suzuki S., Nakano S., Ando S. in., *Hepcidin-25 gives an indication of the therapeutic effectiveness of tocilizumab in rheumatoid arthritis - Relationship between disease activity of rheumatoid arthritis and anemia*, Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017, 57 (6): 637-640
510. Suzuki T., Nakamura Y., Kato H., *Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density with anti-TNF inhibitors, tocilizumab, or abatacept in osteoporosis with rheumatoid arthritis*, Ther Clin Risk Manag. 2018, 14: 453-459
511. Tada Y., Ono N., Suematsu R. i in., *The balance between Foxp3 and Ror- γ t expression in peripheral blood is altered by tocilizumab and abatacept in patients with rheumatoid arthritis*, BMC Musculoskelet Disord. 2016, 17: 290
512. Takabayashi K., Ando F., Suzuki T., *Comparing the effectiveness of biological disease-modifying antirheumatic drugs using real-world data*, Mod Rheumatol. 2018, 1: 1-25
513. Takabayashi K., Ando F., Suzuki T., *Comparing the effectiveness of biological disease modifying antirheumatic drugs using real-world data*, Mod Rheumatol. 2019, 29(1): 87-97
514. Takahashi N., Kojima T., Kaneko A. i in., *Clinical efficacy of abatacept compared to adalimumab and tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with high disease activity*, Clin Rheumatol. 2014, 33 (1): 39-47
515. Takahashi K., Nakamura H., Takenouchi K. in., *Serum KL-6 elevation and possible pulmonary involvement in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents*, J Nippon Med Sch. 2014, 81 (6): 364-371
516. Takai C., Matsumoto I., Inoue A. i in., *Specific overexpression of tumour necrosis factor- α -induced protein (TNFAIP)9 in CD14⁺CD16⁻ monocytes in patients with rheumatoid arthritis: Comparative analysis with TNFAIP3*, Clinical and Experimental Immunology 2015, 180 (3): 458-466
-

-
517. Takamura A., Hirata S., Nagasawa H. i in., *A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology*, Mod Rheumatol. 2013, 23 (2): 297-303
518. Takase K., Horton S.C., Ganesha A., i in., *What is the utility of routine ANA testing in predicting development of biological DMARD-induced lupus and vasculitis in patients with rheumatoid arthritis? data from a single-centre cohort*, Annals of the Rheumatic Diseases 2014, 73 (9): 1695-1699
519. Takeuchi T., Tanaka Y., Amano K. i in., *Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients--REACTION 52-week study*, Rheumatology (Oxford) 2011, 50 (10): 1908-1915
520. Tan B.E., Lim A.L., Kan S.L. i in., *Real-world clinical experience of biological disease modifying anti-rheumatic drugs in Malaysia rheumatoid arthritis patients*, Rheumatol Int. 2017, 37 (10): 1719-1725
521. Tanaka Y., Takeuchi T., Amano K. i in., *Effect of interleukin-6 receptor inhibitor, tocilizumab, in preventing joint destruction in patients with rheumatoid arthritis showing inadequate response to TNF inhibitors*, Mod Rheumatol. 2014, 24 (3): 399-404
522. Tanaka Y., Kameda H., Saito K. i in., *Effect of subcutaneous tocilizumab treatment on work/housework status in biologic-naive rheumatoid arthritis patients using inverse probability of treatment weighting: FIRST ACT-SC study*, Arthritis Research and Therapy 2018, 20 (1) (no pagination)
523. Teitsma X.M., Jacobs J.W.G., Mokry M. i in., *Identification of differential co-expressed gene networks in early rheumatoid arthritis achieving sustained drug-free remission after treatment with a tocilizumab-based or methotrexate-based strategy*, Arthritis Res Ther. 2017, 19 (1): 170
524. Teitsma X.M., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J. i in., *Patient-reported outcomes in newly diagnosed early rheumatoid arthritis patients treated to target with a tocilizumab- or methotrexate-based strategy*, Rheumatology (Oxford) 2017, 56 (12): 2179-2189
525. Terpos E., Fragiadaki K., Konsta M. i in., *Early effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostasis: a pilot study in women with rheumatoid arthritis*, Clin Exp Rheumatol. 2011, 29 (6): 921-955
526. Thiolat A., Semerano L., Pers Y.M. in., *Interleukin-6 receptor blockade enhances CD39+ regulatory T cell development in rheumatoid arthritis and in experimental arthritis*, Arthritis and Rheumatology 2014, 66 (2): 273-283
-

-
527. Thonhofer R., Hiller M., Just H. i in., *Treatment of refractory adult-onset still's disease with tocilizumab: Report of two cases and review of the literature*, Rheumatology International 2011, 31 (12): 1653-1656
528. Tournadre A., Pereira B., Dutheil F. in., *Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis*, J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017, 8 (4): 639-646
529. Traki L., Rostom S., Tahiri L. i in., *Responsiveness of the EuroQol EQ-5D and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab*, Clin Rheumatol. 2014, 33 (8): 1055-1060
530. Uda H, Saiki O., *Appearance of non-rheumatoid arthralgia after tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis*, Scand J Rheumatol. 2013, 42 (3): 247-248
531. Uno K., Yoshizaki K., Iwahashi M. i in., *Pretreatment Prediction of Individual Rheumatoid arthritis Patients' Response to Anti-Cytokine Therapy Using Serum Cytokine/Chemokine/Soluble Receptor Biomarkers*, PLoS One. 2015, 10 (7): e0132055
532. van Herwaarden N., Herfkens-Hol S., van der Maas A. i in., *Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity*, Clin Exp Rheumatol. 2014, 32 (3): 390-394
533. Vinicki J.P., De Rosa G., Laborde H.A., *Renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: remission of proteinuria and renal function improvement with tocilizumab*, J Clin Rheumatol. 2013, 19 (4): 211-213
534. Vinicki J.P., Pellet S.C., De Rosa G. i in., *Analysis of 65 renal biopsies from patients with rheumatoid arthritis (1976-2015): Change in treatment strategies decreased frequency and modified histopathological findings*, Journal of Clinical Rheumatology 2015, 21 (7): 335-340
535. Wakabayashi H., Hasegawa M., Nishioka Y. i in., *Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study*, Mod Rheumatol. 2012, 22 (1): 116-121
536. Walker U.A., Jaeger V.K., Chatzidionysiou K. i in., *Rituximab done: what's next in rheumatoid arthritis? A European observational longitudinal study assessing the effectiveness of biologics after rituximab treatment in rheumatoid arthritis*, Rheumatology (Oxford) 2016, 55 (2): 230-236
537. Watanabe N., Iguchi H., Mitsui H. i in., *Hip arthroscopic synovectomy and labral repair in a patient with rheumatoid arthritis with a 2-year follow-up*, Arthroscopy Techniques 2014, 3 (4): e523-e526
-

-
538. Watanabe T., Fukae J., Fukaya S. i in., *Incidence and risk factors for reactivation from resolved hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs*, Int J Rheum Dis. 2019, 22(4): 574-582
539. Wei W., Knapp K., Wang L. i in., *Treatment Persistence and Clinical Outcomes of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Cycling or Switching to a New Mechanism of Action Therapy: Real-world Observational Study of Rheumatoid arthritis Patients in the United States with Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy*, Adv Ther. 2017, 34 (8): 1936-1952
540. Weinblatt M.E., Kremer J.M., Cush J.J. i in., *Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2013, 65 (3): 362-371
541. Welsh P., Tuckwell K., McInnes I.B., Sattar N., *Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis*, Atherosclerosis. 2016, 254: 167-171
542. Wendling D., Vidon C., Godfrin-Valnet M. i in., *Exacerbation of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome during tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis*, Joint Bone Spine 2013, 80 (6): 670-671
543. Wright H.L., Mewar D., Bucknall R.C. i in., *Synovial fluid IL-6 concentrations associated with positive response to tocilizumab in an RA patient with failed response to anti-TNF and rituximab*, Rheumatology (Oxford) 2015, 54 (4): 743-744
544. Wunderlich C., Oliviera I., Figueiredo C.P. i in., *Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients-A longitudinal analysis*, Semin Arthritis Rheum. 2017, 46 (6): 709-714
545. Yabe Y., Kojima T., Kaneko A. i in., *A review of tocilizumab treatment in 122 rheumatoid arthritis patients included in the Tsurumi Biologics Communication Registry (TBCR) Study*, Mod Rheumatol. 2013, 23 (2): 245-253
546. Yokoe I., Kobayashi H., Kobayashi Y. i in., *Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms*, Scand J Rheumatol. 2018 Sep;47 (5): 364-370
547. Yamada S., Tsuchimoto A., Kaizu Y. i in., *Tocilizumab-induced remission of nephrotic syndrome accompanied by secondary amyloidosis and glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis*, CEN Case Reports 2014, 3 (2): 237-243
-

-
548. Yamamoto K., Goto H., Hirao K. i in., *Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid arthritis in Japan*, J Rheumatol. 2015, 42 (8): 1368-1375
549. Yamanaka H., Tanaka Y., Inoue E. i in., *Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study)*, Mod Rheumatol. 2011, 21 (2): 122-133
550. Yanagida M., Kawasaki M., Fujishiro M. i in., *Serum proteome analysis in patients with rheumatoid arthritis receiving therapy with tocilizumab: an anti-interleukin-6 receptor antibody*, Biomed Res Int. 2013, 2013: 607137
551. Yazici Y., Curtis J.R., Ince A. i in., *Early effects of tocilizumab in the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis: a one-week sub-study of a randomised controlled trial (Rapid Onset and Systemic Efficacy [ROSE] Study)*, Clin Exp Rheumatol. 2013, 31 (3): 358-364
552. Yokoe I., Nishio S., Sato H., Kobayashi H., *Comparison of MMP-3 levels in rheumatoid arthritis after treatment with tocilizumab or infliximab for 12 weeks*, Mod Rheumatol. 2011, 21 (6): 710-714
553. Yonekura C.L., Oliveira R.D.R., Tilton D.C. i in., *Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas - BiobadaBrasil)*, Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017, 57 (Suppl 2): 477-483
554. Yuasa S., Yamaguchi H., Nakanishi Y. i in., *Treatment responses and their predictors in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents*, J Med Invest. 2013, 60(1-2): 77-90
555. Yun H., Xie F., Delzell E. i in., *Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid arthritis Patients Enrolled in Medicare*, Arthritis Rheumatol. 2016, 68 (1): 56-66
556. Yun H., Xie F., Delzell E. i in., *Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2015, 67 (5): 731-736
557. Yun H., Xie F., Beyl R.N. i in., *Risk of Hypersensitivity to Biologic Agents Among Medicare Patients With Rheumatoid arthritis*, Arthritis Care Res (Hoboken) 2017, 69 (10): 1526-1534
-

-
558. Zhang X., Chen Y.C., Fettner S. i in., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tocilizumab after subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis*, International journal of clinical pharmacology and therapeutics 2013, 51 (8): 620-630
559. Zhang J., Xie F., Delzell E. i in., *Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients*, Arthritis Care Res 2015 67 (5): 624-32. doi: 10.1002/acr.22510.
560. Zhang J., Xie F., Yun H. i in., *Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis*, Ann Rheum Dis. 2016, 75 (10): 1813-1818

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (III etap)

561. Akdemir G., Heimans L., Bergstra S.A. i in., *Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study*, Annals of the Rheumatic Diseases 2018, 77 (1): 111-118
562. Abu-Zaid M.H., El morsy S., Rageh E.M. i in., *The effectiveness of etanercept and adalimumab on anemia of chronic disease and serum hepcidin in patients with rheumatoid arthritis, a comparative study*, Egyptian rheumatologist 2017, article in press, 1-5
563. Apsangikar P., Chaudhry S., Naik M. i in., *A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical study of efficacy and safety of a biosimilar adalimumab with innovator product in patients with active rheumatoid arthritis on a stable dose of methotrexate*, Indian Journal of Rheumatology. 2018, 13 (2): 84-89
564. Bergstra S.A., Olivass O., Akdemir G. i in., *Further treatment intensifications in undifferentiated and rheumatoid arthritis patients already in low disease activity have limited benefit towards physical functioning*, Annals of the Rheumatic Diseases. Conference: Annual European Congress of Rheumatology, 2017, 19 (1): 220
565. Burmester G.R., Lin Y., Patel R. i in., *Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial*, Ann Rheum Dis. 2017, 76(5):840-847
566. Cohen S., Genovese M.C., Choy E. i in., *Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: A randomised, double-blind, phase III equivalence study*, Annals of the Rheumatic Diseases. 2017, 76 (10): (pp 1679-1687)
-

-
567. Cohen S.B., Alonso-Ruiz A., Klimiuk P.A. i in., *Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: Results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study*, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018, 77 (6): 914-921
568. Corrado A., Di Bello V., D'Onofrio F. i in., *Anti-TNF-alpha effects on anemia in rheumatoid and psoriatic arthritis*, *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2017, 30 (3): 302-307
569. Fleischmann R., Connolly S.E., Maldonado M.A., Schiff M., *Brief Report: Estimating Disease Activity Using Multi-Biomarker Disease Activity Scores in Rheumatoid arthritis Patients Treated With Abatacept or Adalimumab*, *Arthritis Rheumatol*. 2016, 68(9): 2083-9
570. Fleischmann R., Cutolo M., Genovese M.C. i in., *Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs*, *Arthritis Rheum*. 2012, 64(3): 617-29
571. Fleischmann R., Mysler E., Hall S. i in., *Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial*, *Lancet*. 2017, 29 390(10093): 457-468
572. Gabay C., McInnes I.B., Kavanaugh A. i in., *Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis*, *Annals of the rheumatic diseases* 2016, 75, 10: 1806-1812
573. Genovese M.C., Weinblatt M.E., Aelion J.A. i in., *ABT-122, a Bispecific DVD-Immunoglobulin Targeting TNF- and IL-17A, in RA With Inadequate Response to Methotrexate: A Randomized, Double-blind Study*, *Arthritis Rheumatol*. 2018, doi: 10.1002/art.40580.
574. Goss S.L., Klein C.E., Jin Z. i in., *Methotrexate Dose in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Impacts Methotrexate Polyglutamate Pharmacokinetics, Adalimumab Pharmacokinetics, and Efficacy: Pharmacokinetic and Exposure-response Analysis of the CONCERTO Trial*, *Clinical Therapeutics*. 2018, 40 (2): (pp 309-319)
575. Heftdal L.D., Stengaard-Pedersen K., Ørnbjerg L.M. i in., *Soluble CD206 plasma levels in rheumatoid arthritis reflect decrease in disease activity*, *Scand J Clin Lab Invest*. 2017, 77(5): 385-389
-

-
576. Heimans L., Akdemir G., Boer K.V.C.W. i in., *Two-year results of disease activity score (DAS)-remission-steered treatment strategies aiming at drug-free remission in early arthritis patients (the IMPROVED-study)*, Arthritis Research and Therapy. 2016, 23, 18 (1)
577. Hoff M., Kvien T.K., Kälvesten J. i in., *Adalimumab reduces hand bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response: subanalysis of the PREMIER study*, BMC musculoskeletal disorders 2011, VL: 12, PG: 54
578. Huffstutter J.E., Kafka S., Brent L.H. i in., *Clinical response to golimumab in rheumatoid arthritis patients who were receiving etanercept or adalimumab: results of a multicenter active treatment study*, Current Medical Research and Opinion. 2017, 33 (4): (pp 657-666)
579. Jamal S., Patra K., Keystone E.C., *Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis*, Clinical Rheumatology. 2009, 28 (4): (pp 413-419)
580. Jamshidi A., Gharibdoost F., Vojdanian M. i in., *A phase III, randomized, two-armed, double-blind, parallel, active controlled, and non-inferiority clinical trial to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (CinnoRA) to the reference product (Humira) in patients with active rheumatoid arthritis*, Arthritis Research and Therapy. 2017, 168, 19 (1)
581. Jani R.H., Gupta R., Bhatia G. i in., *A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis*, International Journal of Rheumatic Diseases. 2016, 19 (11): (pp 1157-1168)
582. Jobanputra P., Maggs F., Deeming A. i in., *A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years*, BMJ Open. 2012, 12;2(6), pii: e001395
583. Kaeley G.S., Evangelisto A.M., Nishio M.J. i in., *Methotrexate dosage reduction upon adalimumab initiation: Clinical and ultrasonographic outcomes from the randomized noninferiority MUSICA trial*, Journal of Rheumatology. 2016, 43 (8): (pp 1480-1489)
584. Kavanaugh A., Fleischmann R.M., Emery P. i in., *Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study*, Annals of the Rheumatic Diseases. 2012
585. Kennedy W.P., Simon J.A., Offutt C. i in., *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, VL: 16, NO: 5 PG: 467
586. Keystone E.C., Van Der Heijde D., Kavanaugh A. i in., *Clinical, functional, and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: Final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis*, Journal of Rheumatology. 2013, 40 (9): (pp 1487-1497)
587. Keystone E.C., Taylor P.C., Tanaka Y. i in., *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. 2017, 76(11):1853-1861
588. L'ami M.J., Krieckaert C.L.M., Nurmohamed M.T. i in., *Successful reduction of overexposure in patients with rheumatoid arthritis with high serum adalimumab concentrations: An open-label, non-inferiority, randomised clinical trial*, Annals of the Rheumatic Diseases. 2018, 77 (4): (pp 484-487)
589. Landewé R., Smolen J.S., Florentinus S. i in., *Existing joint erosions increase the risk of joint space narrowing independently of clinical synovitis in patients with early rheumatoid arthritis*, Arthritis Res Ther. 2015, 17:133
590. Michaud K., Pope J. E., Emery P., i in., *Relative Impact of Pain and Fatigue on Work Productivity in Patients with Rheumatoid Arthritis from the RA-BEAM Baricitinib Trial*, Rheumatol Ther. 2019 Jun 21. doi: 10.1007/s40744-019-0164-4. [Epub ahead of print]
591. Miyasaka N., *Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study*, Modern rheumatology 2008, VL: 18, NO: 3, PG: 252-262
592. Navarro Coy N.C., Brown S., Bosworth A. i in., *The 'Switch' study protocol: A randomised-controlled trial of switching to an alternative tumour-necrosis factor (TNF)-inhibitor drug or abatacept or rituximab in patients with rheumatoid arthritis who have failed an initial TNF-inhibitor drug*, BMC Musculoskeletal Disorders. 2014, 452, 15 (1)
593. Porter D., van Melckebeke J., Dale J. i in., *Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial*, The Lancet. 2016, 388 (10041): (pp 239-247)
594. Rau R., Simianer S., Van Riel P.L.C.M. i in., *Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate*, Scandinavian Journal of Rheumatology. 2004, 33 (3): (pp 145-153)
-

-
595. Schiff M., Weinblatt M.E., Valente R. i in., *Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial*, Ann Rheum Dis. 2014, 73(1): 86-94
596. Smolen J.S., Emery P., Fleischmann R., *Erratum: Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: The randomised controlled (Lancet (2014) 383 (321-32)), The Lancet*. 2014, 383 (9914): (pp 308)
597. Smolen J.S., Emery P., Fleischmann R. i in., *Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: The randomised controlled OPTIMA trial*, The Lancet. 2014, 383 (9914) (pp 321-332)
598. Smolen J.S., Burmester G.R., Combe B., i in., *Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXCELERATE study*, Lancet. 2016, 388(10061): 2763-2774
599. Strand V., Gossec L., Proudfoot C.W.J. i in., *Patient-reported outcomes from a randomized phase III trial of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis*, Arthritis Res Ther. 2018, 20(1): 129
600. Strand V., van Vollenhoven R.F., Lee E.B. i in., *Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis*, Rheumatology (Oxford). 2016, 55(6): 1031-41
601. Strand V., Rentz A.M., Cifaldi M.A. i in., *Health-related quality of life outcomes of adalimumab for patients with early rheumatoid arthritis: Results from a randomized multicenter study*, Journal of Rheumatology. 2012, 39 (1): (pp 63-72)
602. Takeuchi T., Yamanaka H., Ishiguro N. i in., *Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study*, Ann Rheum Dis. 2014, 73(3): 536-43
603. Taylor P.C., Schiff M.H., Wang Q., i in., *Efficacy and safety of monotherapy with sirukumab compared with adalimumab monotherapy in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis (SIRROUND-H): a randomised, double-blind, parallel-group, multinational, 52-week, phase 3 study*, Ann Rheum Dis. 2018, 77(5): 658-666
604. Taylor P.C., Genovese M.C., Greenwood M. i in., *OSKIRA-4: a phase IIb randomised, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fostamatinib monotherapy*, Annals of the rheumatic diseases 2015, VL: 74, NO: 12, PG: 2123-2129
-

-
605. Taylor P C., Lee Y. C., Fleischmann R. i in., *Achieving Pain Control in Rheumatoid Arthritis with Baricitinib or Adalimumab Plus Methotrexate: Results from the RA-BEAM Trial*, J Clin Med. 2019 Jun 12;8(6). pii: E831. doi: 10.3390/jcm8060831
606. Van De Putte L.B.A., Atkins C., Malaise M. i in., *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): (pp 508-516)
607. van Eijk I.C., Nielen M.M.J., van der Horst-Bruinsma I. i in., *Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: The STREAM randomized trial*, Rheumatology. 2012, 355, 51 (4): (pp 686-694)
608. Van Herwaarden N., Van Maas A.D., Minten M.J.M. i in., *Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: Open label, randomised controlled, non-inferiority trial*, BMJ (Online). 2015, h1389
609. van Vollenhoven R.F., Kinnman N., Vincent E. i in., *Atacept 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): 1782-92
610. Wallenstein G.V., Kanik K.S., Wilkinson B. i in., *Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials*, Clinical and experimental rheumatology 2016, VL: 34, NO: 3, PG: 430-442
611. Weinblatt M.E., Baranauskaite A., Dokoupilova E. i in., *Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results*, Arthritis and Rheumatology. 2018, 70 (6): (pp 832-840)
612. Weinblatt M.E., Baranauskaite A., Niebrzydowski J. i in., *Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis*, Arthritis and Rheumatology. 2018, 70 (1): (pp 40-48)
613. Weinblatt M.E., Schiff M., Valente R. i in., *Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study*, Arthritis and rheumatism 2013, VL: 65, NO: 1, PG: 28-38
-

-
614. Weisman M.H., Moreland L.W., Furst D.E. i in., *Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: A pilot study*, *Clinical Therapeutics*. 2003, 25 (6): (pp 1700-1721)
-