



IGNORANTIA NOCET

Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych  
na reumatoidalne zapalenie stawów  
o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą  
odpowiedź lub nietolerancję  
na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby

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](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 16 kwietnia 2018 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto: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

16 kwietnia 2018 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.1.2018.KP.JM.ALW.2. Pierwotnie analiza została zakończona 31.08.2017 roku

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Opis baz dodatkowych;</li> <li>⊗ Opis podsumowań, ograniczeń i dyskusji;</li> <li>⊗ Opis wniosków końcowych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń.</li> </ul>

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 Eli Lilly Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>18</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>20</b>
3.1. Źródła danych .....	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	22
3.3.1. Strategia wyszukiwania .....	22
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	23
3.3.3. Badania włączone .....	24
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	27
3.4.1. Strategia wyszukiwania .....	27
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	28
3.4.3. Badania włączone .....	30
3.5. Ocena jakości badań.....	35
3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	35
3.7. Włączone badania pierwotne .....	37
3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	37

---

---

3.7.2. Punkty końcowe .....	44
3.7.3. Ocena w skali GRADE .....	55
3.7.4. Ekstrakcja danych .....	56
3.7.5. Ocena jakości informacji .....	56
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	57
3.9. Ocena skuteczności baricytynibu względem adalimumabu .....	61
3.9.1. Odpowiedź na leczenie .....	63
3.9.2. Ocena progresji radiologicznej .....	80
3.9.3. Ocena natężenia bólu .....	83
3.9.4. Ocena porannej sztywności stawów .....	85
3.9.5. Ocena jakości życia .....	89
3.10. Ocena długookresowej skuteczności baricytynibu .....	93
3.10.1. Ocena odpowiedzi na leczenie i jakości życia .....	94
3.11. Ocena bezpieczeństwa baricytynibu względem adalimumabu .....	96
3.11.1. Zgony .....	97
3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	97
3.11.3. Zdarzenia niepożądane .....	109
3.11.4. Wyniki badań laboratoryjnych .....	115
3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	123
3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	125
3.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	125

---

---

3.13.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez EMA .....	133
3.13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	134
<b>4. Ograniczenia.....</b>	<b>134</b>
<b>5. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>137</b>
<b>6. Dyskusja .....</b>	<b>143</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>149</b>
7.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	149
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	150
7.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	151
7.4. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR).....	154
7.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	156
7.5.1. Badanie <i>RA-BEAM</i> .....	156
7.5.2. Badanie <i>RA-BEYOND</i> .....	161
7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	163
7.7. Skale oceny jakości badań .....	165
7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	171
7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	172
<b>8. Spis tabel .....</b>	<b>174</b>
<b>9. Spis rysunków .....</b>	<b>177</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>178</b>

---

Olumiant® (baricytinib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby – analiza kliniczna

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACPA	ang. <i>anti-citrullinated protein antibodies</i> – przeciwciała przeciwko 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 danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALC	ang. <i>absolute lymphocyte count</i> – bezwzględna liczba limfocytów
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilów
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
BAR	baricytynib
bDMARDs	ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – skala aktywności choroby
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>Committee for medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CPK	ang. <i>creatine phosphokinase</i> – fosfokinaza kreatynowa
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
csDMARDs	ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – tradycyjne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
CTP	certolizumab pegol
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – skala aktywności choroby

Skrót	Rozwinięcie
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. 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 funkcjonalnej osób przewlekle chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteiny wysokiej gęstości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
INF	infliksymab
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteiny niskiej gęstości
LEF	leflunomid
mBOCF	ang. <i>modified baseline-observation-carried-forward</i> – analiza danych metodą ekstrapolacji wyników początkowych
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified ITT</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MJS	ang. <i>morning joint stiffness</i> – poranna sztywność stawów
mLOCF	ang. <i>modified last-observation-carried-forward</i> – analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji
mTSS	ang. <i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> – skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia



Skrót	Rozwinięcie
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
NMA	ang. <i>network meta-analyses</i> – metaanaliza sieciowa
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
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – klasyfikacja do grupy braku odpowiedzi
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
OB	odczyn Biernackiego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PLC	placebo
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatoidalny
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczona skala aktywności choroby
SSZ	sulfasalazyna
TCZ	tocilizumab
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu

---

Skrót	Rozwinięcie
tsDMARDs	ang. <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa

---

---

## 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 leku Olumiant® (baricytynib) stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o wysokiej aktywności, u chorych, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 tradycyjnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs, ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia 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 zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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.

Przedmiotem niniejszej analizy jest baricytynib (BAR) w postaci tabletek podawanych doustnie, stosowany u dorosłych chorych na RZS o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami csDMARDs. Wnioskowane wskazanie zostało zdefiniowane zgodnie z zapisami określonymi na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Olumiant®* oraz z aktualną praktyką kliniczną (Program lekowy B.33: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*).

---

Dodatkowo w ramach populacji docelowej uwzględnione zostały subpopulacje chorych włączanych do obecnego programu lekowego niezależnie od aktywności choroby: z postacią uogólnioną RZS (Zespół Still'a u dorosłych), z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

Podczas oceny skuteczności i bezpieczeństwa opiniowaną technologię porównywano z terapiami obecnie finansowanymi w Polsce w ramach Programu lekowego B.33 (*Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*), tj. adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CTP), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF) oraz tocilizumab (TCZ). Leki te finansowane są obecnie w skojarzeniu z metotreksatem (MTX, ang. *methotrexate*), zaś w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania MTX należy rozważyć podawanie łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem.

## WYNIKI

W I etapie analizy włączono 2 przeglądy systematyczne (*Chatzidionysiou 2017* i *Lee 2017*) spełniające kryterium populacji i interwencji. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w ramach przeglądów oceniano dane dla szerszej grupy chorych – po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku csDMARDs. Nie analizowano podgrupy chorych po niepowodzeniu terapii  $\geq 2$  lekami csDMARDs stanowiącej populację docelową we wnioskowanym wskazaniu.

W II etapie włączono:

- ⊕ 1 randomizowane badanie kliniczne, porównujące baricytynib z adalimumabem podawane w skojarzeniu z metotreksatem, u chorych po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku z grupy csDMARDs – badanie *RA-BEAM* (publikacja *Taylor 2017*) – chorzy po niepowodzeniu  $\geq 2$  leków csDMARDs stanowili  $>50\%$  chorych ogółem, a średni wynik w skali DAS28-CRP<sup>1</sup> wynosił 5,8 pkt.;

⊕

---

<sup>1</sup> ang. *C Reactive Protein* – białko C-reaktywne

---

- ⊗ 1 eksperymentalne badanie *RA-BEYOND*, dotyczące długookresowej oceny stosowania BAR u chorych, którzy zakończyli udział w badaniach randomizowanych dla baricytynibu, w tym w badaniu *RA-BEAM*. Ponieważ zakończenie badania jest planowane na 2020 rok, dostępne wyniki przedstawiono na podstawie materiałów konferencyjnych zawierających wyniki dla pośredniego okresu obserwacji (*materiały konferencyjne Smolen 2017*);
- ⊗ publikacje zawierające dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa BAR, opublikowane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: *ChPL Olumiant®*, dwie publikacje EMA z 2017 roku, dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*);
- ⊗ dane, które posłużyły do oceny stosunku korzyści do ryzyka: publikacja EMA z 2016 roku.

Analiza główna w niniejszym raporcie została zaprezentowana w oparciu o wyniki dla szerszej populacji chorych – chorzy na RZS o wysokiej aktywności (chorzy z wynikiem DAS28-CRP stanowili około 75% chorych), po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku z grupy csDMARDs.

Nie odnaleziono danych klinicznych pozwalających na ocenę baricytynibu w populacjach chorych z RZS niezależnie od aktywności choroby: z postacią uogólnioną RZS (Zespół Still'a u dorosłych), z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

---

## Skuteczność kliniczna

Na podstawie analizy wyników z badania *RA-BEAM* stwierdzono, iż **BAR+MTX jest skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu chorych na RZS i wykazuje istotnie wyższą skuteczność względem ADA+MTX.**

Analiza zmiany aktywności choroby (w tym częstość występowania remisji) względem wartości początkowych wykazała znamienne statystycznie większą redukcję aktywności choroby u chorych leczonych BAR+MTX w porównaniu z ADA+MTX (ocena w skalach DAS28-CRP, DAS28-OB<sup>2</sup>, SDAI i CDAI). Różnice te obserwowano już po 12 tygodniach leczenia i zwiększały się wraz z czasem trwania terapii. [REDACTED]

Powyższe wyniki potwierdzone zostały wynikami pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. częstość występowania odpowiedzi wg kryteriów ACR20<sup>3</sup> w 12. tygodniu (70% vs 61%) oraz w 52. tygodniu badania (70% vs 62%).

Ocena progresji radiologicznej nie wykazała istotnych różnic między porównywanymi grupami – w obu nie stwierdzono nowych istotnych uszkodzeń stawów.

Natężenie bólu oceniano w skalach VAS i NRS i wykazano znamienne przewagę BAR+MTX nad ADA+MTX w redukcji bólu.

Czas trwania porannej sztywności stawów był znamienne statystycznie krótszy u chorych leczonych BAR+MTX względem terapii ADA+MTX. Ponadto, w grupie badanej nasilenie porannej sztywności było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej.

---

<sup>2</sup> odczyn biernackiego

<sup>3</sup> ang. *American College of Rheumatology 20% improvement* – 20-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR

---

---

Jakość życia analizowano w oparciu o ocenę stopnia niepełnosprawności oraz nasilenie uczucia zmęczenia. Po 52 tygodniach leczenia osiągnięto również istotną statystycznie większą redukcję stopnia niepełnosprawności ocenianego na podstawie wskaźnika HAQ-DI w grupie chorych stosujących BAR+MTX względem chorych leczonych ADA+MTX (68% vs 58%). W grupie badanej uczucie zmęczenia miało istotnie statystycznie mniejsze nasilenie w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wyniki długookresowej oceny skuteczności wskazują na **utrzymywanie się na zbliżonym poziomie odpowiedzi na leczenie i jakości życia u chorych poddanych terapii BAR+MTX w kilkuletnim okresie obserwacji (łącznie 148 tygodni), w porównaniu do wyników otrzymanych po zakończeniu badania RA-BEAM (52 tygodnie)**. Niska aktywność choroby oceniana w skalach DAS28-CRP, SDAI oraz DAS28-OB utrzymywała się odpowiednio u około 65%, 70% oraz 38% chorych. Klinicznie istotna poprawa w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI wynosiła około 77% po 96 tygodniach trwania badania.

### **Bezpieczeństwo**

**Analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych wskazuje na akceptowalny i zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych terapii.**

W badaniu *RA-BEAM* częstość występowania zgonów była niewielka (<1% chorych), a ciężkie zdarzenia niepożądane w 52-tygodniowym okresie obserwacji występowały u mniej niż u 10% chorych w obu grupach (7,8% vs 3,9% w 52-tygodniowym okresie obserwacji). Różnica między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych świadczyła na korzyść grupy ADA+MTX. Natomiast biorąc pod uwagę poszczególne kategorie zaburzeń, w ocenie żadnej z kategorii/zdarzeń nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia. W grupie BAR+MTX istotnie częściej występowały takie zdarzenia jak: grypa, hipercholesterolemia oraz podwyższona aktywność izoenzymu kinazy fosfokreatynowej we krwi (w obu grupach występowały z niewielką częstością <5%). Analiza wyników badań laboratoryjnych wskazywała, iż u chorych w grupie BAR+MTX częściej raportowano obniżone stężenie hemoglobiny czy też limfocytów (częstsze występowanie niedokrwistości I stopnia



oraz limfocytopenii I i II stopnia), a także podwyższona aktywność fosfokinazy kreatynowej, trombocytozę oraz podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL<sup>4</sup>.

### Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Na podstawie publikacji EMA dla BAR z 2016 roku, możliwe było stwierdzenie, iż **biorąc po uwagę wszystkie dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa BAR, stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny**. W publikacji podkreślono wysoką wartość baricytynibu związaną ze zwiększeniem dostępności leków podawanych doustnie, w sytuacji gdy aktualnie w praktyce klinicznej leki biologiczne podawane są w formie iniekcji podskórnych lub dożylnych. Zwrócono jednak uwagę, iż podczas leczenia BAR istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia półpaśca, zakażeń, neutropenii czy zmian w profilu lipidowym. Dlatego też ważnym elementem terapii jest ściśle monitorowanie chorego oraz szybka reakcja lekarza w postaci zalecenia redukcji dawkowania leku lub czasowego przerwania terapii.

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie *ChPL Olumiant®*, dokumentów wydanych przez EMA oraz danych pochodzących z bazy ADRReports wskazuje na konieczność obserwacji w kierunku zwiększonego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, tj. zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, zakażeń, zmian parametrów laboratoryjnych oraz występowania nowotworów (chłoniaki). Zalecane jest ściśle monitorowanie chorych przez cały okres trwania terapii.

### WNIOSKI

**Analiza skuteczności baricytynibu względem adalimumabu wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych – oceny odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia. Co więcej, uzupełniające dane na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania BAR, również w dłuższym (kilkuletnim) horyzoncie czasowym.**

Warto zauważyć, iż BAR stanowi innowacyjny lek o wysokiej skuteczności, stanowiący istotną alternatywę dla obecnie stosowanych leków biologicznych w leczeniu chorych na RZS o wysokiej aktywności, leczonych uprzednio  $\geq 2$  lekami z grupy csDMARDs. **Jako jedyny**

---

<sup>4</sup> ang. *low-density lipoprotein* – lipoproteiny niskiej gęstości



---

**spośród stosowanych w Polsce leków w populacji docelowej jest podawany doustnie.**

Aktualnie refundowane terapie biologiczne podaje się w postaci iniekcji podskórnych lub dożylnych. Dodatkowo, BAR jako inhibitor JAK charakteryzuje się odmiennym mechanizmem terapeutycznym, co może być istotne w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów TNF-alfa (głównych leków dostępnych w obecnym Programie lekowym). W związku z powyższym, w przypadku zastąpienia u chorego terapii biologicznej baricytynibem, wyeliminowane zostaje ryzyko wystąpienia immunogenności oraz reakcji w miejscu podania (w związku z brakiem iniekcji podczas stosowania BAR).

W niniejszym opracowaniu nie przeprowadzono analizy porównawczej BAR względem pozostałych komparatorów, tj. CTP, ETA, GOL, INF oraz TCZ. Niemniej jednak należy pamiętać, iż zarówno wytyczne kliniczne, jak i obowiązująca praktyka kliniczna traktuje wszystkie leki biologiczne jako leki o zbliżonej skuteczności (leki bDMARDs finansowane są obecnie na tych samych zasadach w ramach obowiązującego Programu lekowego). W związku z powyższym można przyjąć, że uzyskanie istotnie wyższej skuteczności BAR+MTX względem ADA+MTX w ramach wykonanego porównania bezpośredniego na podstawie wysokiej jakości badania randomizowanego, może pośrednio świadczyć o niemniejszej skuteczności BAR+MTX względem pozostałych leków biologicznych uznanych za komparatory dla baricytynibu.

Jako zasadnym uznano również wnioskowanie o finansowanie barycytynibu w dodatkowo wnioskowanych subpopulacji chorych z RZS o nieokreślonej aktywności choroby: chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. Pomimo, iż nie odnaleziono badań klinicznych przeprowadzonych z ich udziałem, uznano, że są to bardzo rzadko występujące postacie choroby, dla których dane kliniczne są bardzo ograniczone, a ze względu na niezaspokojone potrzeby zdrowotne zasadnym jest odniesienie wyników z populacji z wysoką aktywnością RZS na te grupy chorych.

Na podstawie wszystkich powyższych danych stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie baricytynibu (leku Olumiant®) w praktyce klinicznej i należy go uznać za metodę terapeutyczną o wysokiej skuteczności w terapii chorych na RZS o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami z grupy csDMARDs.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [25] celem analizy klinicznej dla leku Olumiant® (BAR, baricytytib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 tradycyjnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs, ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia 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.

## 2. Metodyka

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

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
  - ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
  - ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
-

- ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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.

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 źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska 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* [10], stanowiącej 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 *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa baricytynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>5</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

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 dwóch analityków (DL, EG). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (KD) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2 i 3.4.2.

---

<sup>5</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

---

## 3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (reumatoidalne zapalenie stawów) oraz interwencji badanej (baricytynib). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL<sup>6</sup>).

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

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, 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.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

---

<sup>6</sup> ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

---

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.2.

### 3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>7</sup> z lub bez metaanalizy) 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
Populacja	Dorośli chorzy z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 lekami csDMARDs (tj. metotreksat (MTX), leflunomid (LEF), sulfasalazyna (SSZ) oraz leki antymalaryczne) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. W przypadku występowania innych postaci RZS, tj. z postacią uogólnioną (zespół Still'a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, kryterium aktywności choroby nie było brane pod uwagę (włączano chorych niezależnie od wartości skali aktywności choroby (DAS, ang. <i>Disease Activity Score</i> ), DAS28 <sup>8</sup> czy uproszczonej skali aktywności choroby (SDAI, ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> ) <sup>9</sup> .	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

<sup>7</sup> przeglądy 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

<sup>8</sup> skala aktywności choroby (DAS, ang. *Disease Activity Score*) – wersja DAS28

<sup>9</sup>zastosowana strategia wyszukiwania została skonstruowana na tyle szeroko, aby obejmowała wszelkie słowa kluczowe odnoszące się do RZS; w strategii nie przedstawiono synonimów dotyczących konkretnych subpopulacji, ponieważ w połączeniu ze słowami kluczowymi odnoszącymi się do leku nie generowały żadnych dodatkowych trafień



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Baricytynib w postaci tabletek podawanych doustnie w skojarzeniu z metotreksatem. Dawkowanie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla poszczególnych leków. Zalecana dawka BAR wynosi 4 mg na dobę.	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

### 3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 158 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 1 publikację.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Chatzidionysiou 2017* [32] i *Lee 2017* [34]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.6 a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 7.3 i 7.4. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w ramach przeglądów oceniano dane dla szerszej grupy chorych – po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku csDMARDs. Nie analizowano podgrupy chorych po niepowodzeniu terapii  $\geq 2$  lekami csDMARDs stanowiącej populację docelową we wnioskowanym wskazaniu.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>10</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

<sup>10</sup> ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

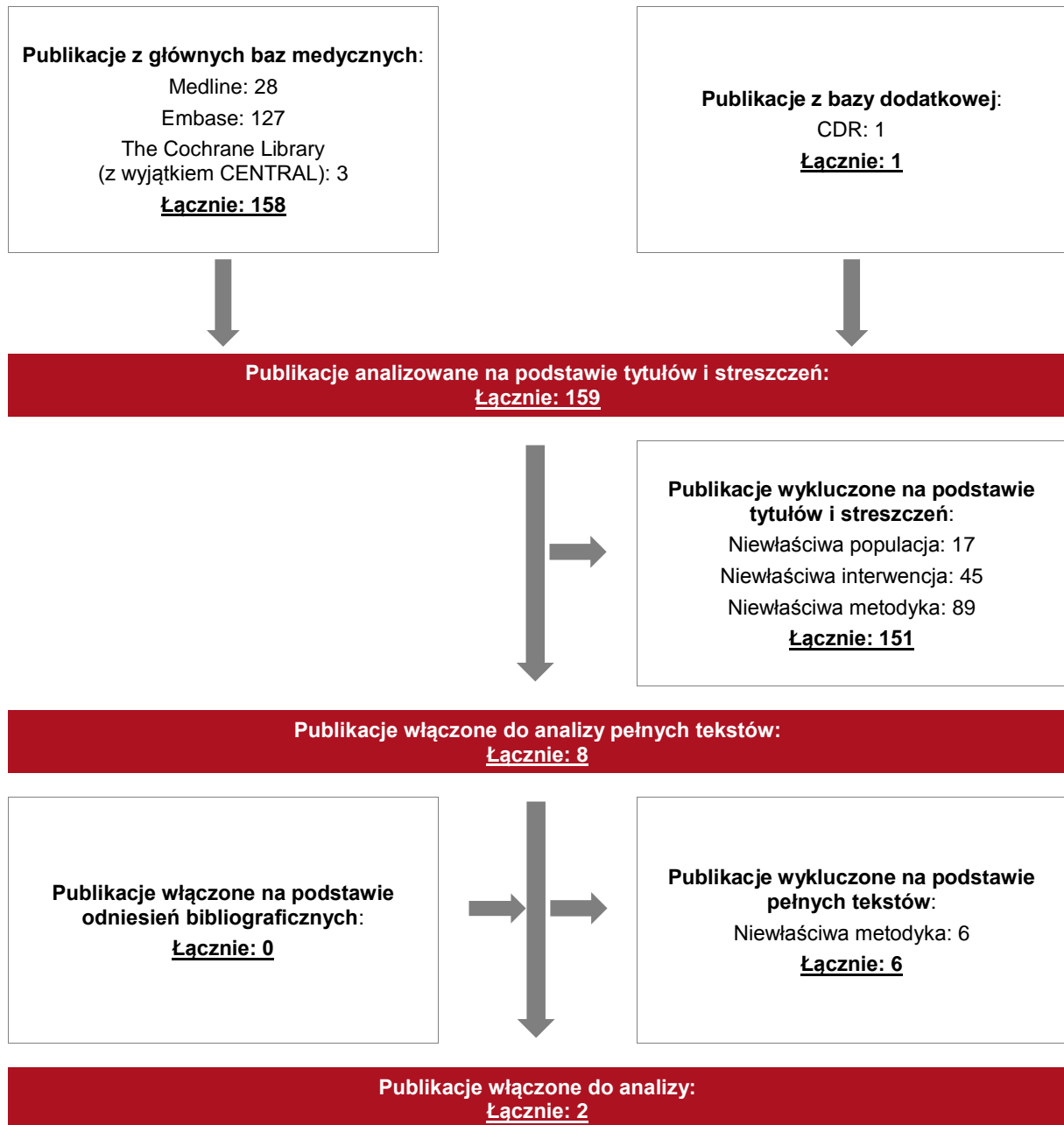


---

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.

---

**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 jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla baricytynibu w leczeniu chorych na RZS, po niepowodzeniu lub nietolerancji  $\geq 2$  lekami csDMARDs, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

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.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.2.

---

### 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 do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap IIa – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli chorzy z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 lekami DMARDs (tj. MTX, LEF, SSZ oraz leki antymalaryczne) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.</p> <p>W przypadku występowania innych postaci RZS, tj. z postacią uogólnioną (zespół Still'a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, kryterium aktywności choroby nie było brane pod uwagę (włączano chorych niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI)<sup>11</sup>.</p> <p><b>Komentarz:</b> Do analizy włączano badania, w których uczestniczyli chorzy po niepowodzeniu <math>\geq 2</math> lekami z grupy csDMARDs stanowili co najmniej 50%.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.
<b>Interwencja</b>	<p>Baricytynib w postaci tabletek podawanych doustnie w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z ChPL dla poszczególnych leków. Zalecana dawka BAR wynosi 4 mg na dobę.</p>	Inna niż wymieniona.

<sup>11</sup>zastosowana strategia wyszukiwania została skonstruowana na tyle szeroko, aby obejmowała wszelkie słowa kluczowe odnoszące się do RZS; w strategii nie przedstawiono synonimów dotyczących konkretnych subpopulacji, ponieważ w połączeniu ze słowami kluczowymi odnoszącymi się do leku nie generowały żadnych dodatkowych trafień

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<p>Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs, ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i>) finansowane w ramach Programu lekowego: <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) – załącznik B.33:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNF-alfa, ang. <i>tumor necrosis factor</i>): adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CTP), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF);</li> <li>⊗ tocilizumab (TCZ).</li> </ul> <p>Zalecane jest leczenie skojarzone z metotreksatem. Dawkowanie zgodnie z ChPL dla poszczególnych leków.</p> <p><b>Komentarz:</b> W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania MTX należy rozważyć podawanie ADA, CTP, ETA lub TCZ łącznie z SSZ lub LEF.</p>	Niezgodny z założonym.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakość życia;</li> <li>⊗ ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby (m.in. w skalach: ACR/EULAR<sup>12</sup>, DAS28, SDAI);</li> <li>⊗ ocena progresji radiologicznej;</li> <li>⊗ ocena natężenia bólu;</li> <li>⊗ ocena porannej sztywności stawów;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	<p>Badania jednoramienne (uzupełniająca ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji<sup>13</sup>).</p> <p><b>Komentarz:</b> Badania jednoramienne włączano do analizy, jedynie w przypadku gdy zawierały dane uzupełniające w stosunku do wyników pochodzących z badań z grupą kontrolną, np. ocena długookresowego stosowania BAR.</p>	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Niezgodne z założonymi.

<sup>12</sup> Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, ang. *American College of Rheumatology*) / Europejska Liga Antyreumatyczną (EULAR, ang. *European League Against Rheumatism*)

<sup>13</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</b>		
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	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (uzupełniające w stosunku do publikacji pełnotekstowych).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
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 219 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 2 publikacje;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 273 publikacje;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację.

Włączono jedno eksperymentalne, randomizowane badanie kliniczne (RCT, ang. *randomized controlled trial*), porównujące baricytynib z adalimumabem podawane w skojarzeniu z metotreksatem u chorych po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy csDMARDs (niepowodzenie  $\geq 2$  leków csDMARDs dotyczyło 50% chorych w grupie BAR+MTX oraz 54% chorych w grupie ADA+MTX) – badanie *RA-BEAM* (publikacja Taylor 2017 [37]). W badaniu tym oceniano również chorych, którym podawano placebo. Z uwagi na przyjęty komparator w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono tej grupy chorych.

Dodatkowo na podstawie analizy odniesień bibliograficznych postanowiono włączyć do analizy 1 eksperymentalne badanie *RA-BEYOND*, dotyczące długookresowej oceny stosowania baricytynibu u chorych, którzy zakończyli udział w randomizowanych badaniach z BAR, w tym w badaniu *RA-BEAM*. Ponieważ badanie to nie zostało zakończone, a data zakończenia jest planowana na rok 2020, włączono materiały konferencyjne zawierające wyniki do badania dla pośredniego okresu obserwacji (*materiały konferencyjne Smolen 2017 [36]*).

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

[Redacted text block]

<sup>14</sup> ang. *C Reactive Protein* – białko C-reaktywne

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na brak danych umożliwiających ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa barycytynibu w populacjach chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

Odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 2 publikacje EMA – *EMA 2017a*, *EMA 2017b* [41, 42];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [39].

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania baricytynibu u chorych na RZS oceniono na podstawie informacji zawartych w dokumencie wydanym przez EMA w 2016 roku (*Assessment report 2016*) [40].

*Charakterystykę Produktu Leczniczego Olumiant®*, przedstawiono na podstawie najnowszego dokumentu dostarczonego od Zamawiającego (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 20 lipca 2017 roku) [38].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego planowanego, trwającego lub nieopublikowanego badania klinicznego, umożliwiającego porównanie BAR w populacji docelowej z wybranymi komparatorami. Odnaleziono wyłącznie ww. badanie *RA-BEYOND*, które zostanie zaprezentowane jako uzupełnienie analizy.

Jak wynika z przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych dla BAR, odnaleziono 1 badanie RCT, pozwalające na wykonanie porównania bezpośredniego z jednym z wybranych dla BAR komparatorów (adalimumab). Jak wynika z powyższego,

---



---

możliwe jest przeprowadzenie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną na podstawie dowodów o najwyższej możliwej jakości. Uznano zatem, iż wyszukiwanie badań umożliwiających wykonanie porównań pośrednich prostych, jak też w postaci metaanalizy sieciowej nie jest konieczne. Porównania tego rodzaju wiążą się z ograniczeniami metodologicznymi i mogą być źródłem wyłącznie ograniczonych danych do formułowania ostatecznych wniosków.

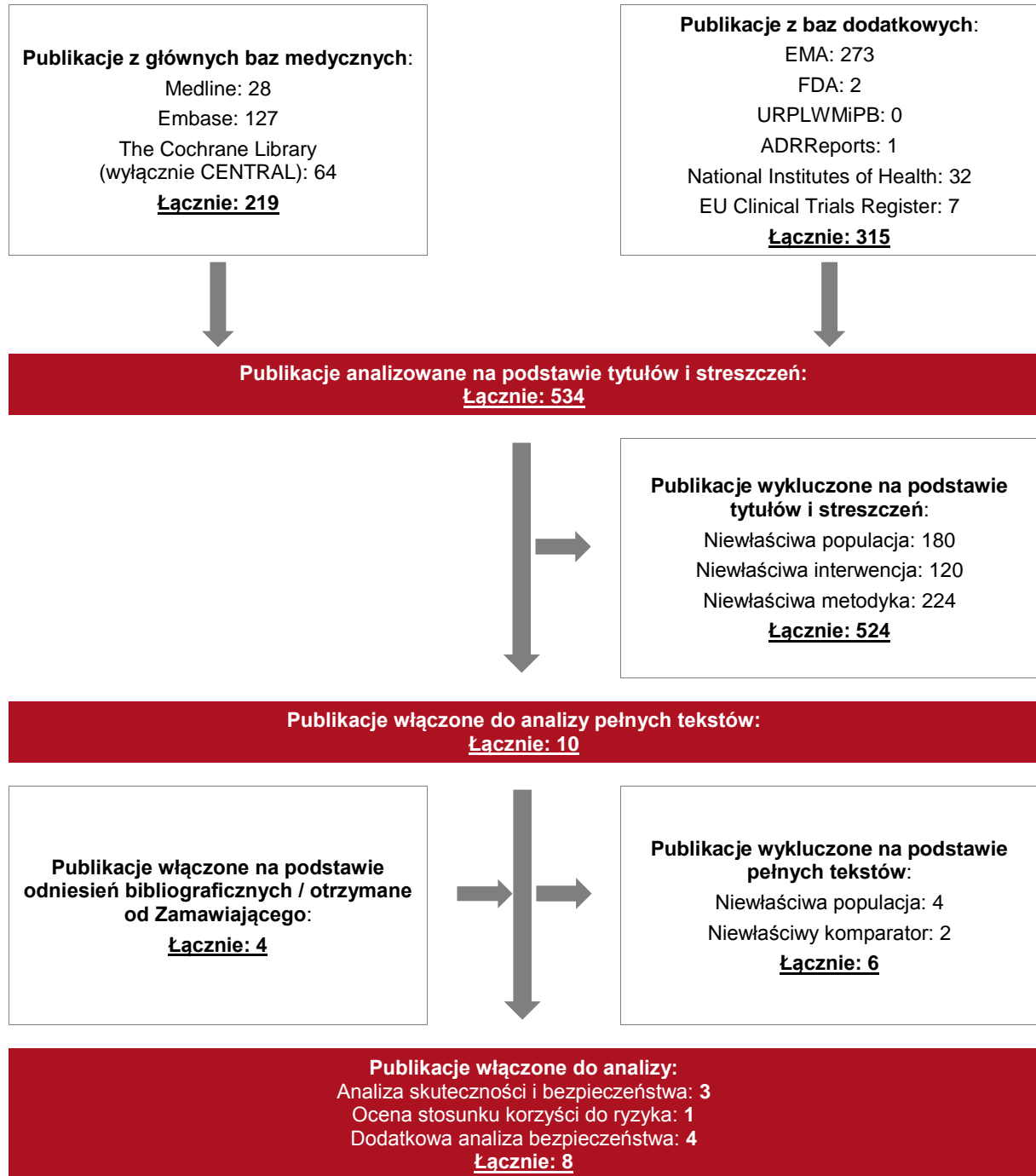
Co więcej, należy dodać, że oparcie wnioskowania na potrzeby wniosku refundacyjnego składanego w Polsce dla BAR o metaanalizę sieciową (NMA, ang. *network meta-analyses*), przeprowadzoną na bazie dostępnych danych klinicznych, wiązałoby się z dodatkowym ograniczeniem niezgodności populacji. W Polsce leki biologiczne finansowane są wyłącznie w przypadku stwierdzenia niepowodzenia  $\geq 2$  leków z grupy csDMARDs. Większość dostępnych badań klinicznych dla leków biologicznych obejmuje natomiast wszystkich chorych po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku z grupy csDMARDs (chorzy stanowiący populację docelową stanowią jedynie podgrupy, dla których nie ustalono mocy statystycznej w badaniach, tj. analiza statystyczna nie została skonstruowana do oceny tych podgrup). Niemożliwe byłoby zatem przeprowadzenie wiarygodnej analizy NMA z uwzględnieniem dostępnych badań dla chorych po niepowodzeniu  $\geq 2$  leków z grupy csDMARDs, stanowiących wyłącznie pewien odsetek w tych badaniach, a wnioskowanie na podstawie szerszej populacji, już samo w sobie stanowi ograniczenie do pełnego wnioskowania. Warto również zwrócić uwagę na fakt, iż powszechnie wszystkie terapie biologiczne uważane są za leki o zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa (o czym świadczą dostępne dane literaturowe, a także to, iż obecny Program lekowy B.33 umożliwia dowolność wyboru rodzaju terapii bDMARDs spośród opcji finansowanych w Polsce) [12, 13, 16, 24].

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.

---

**Rysunek 2.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II**



---

### 3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [6]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono w skali AMSTAR (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [26]. W załączniku 7.7 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 41 i Tabela 42).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [18]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE<sup>15</sup> [23]. W załączniku 7.7 przedstawiono wzory skali (Tabela 43, Tabela 44).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [179]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.7 (Tabela 46).

Dodatkowo, wpływ jakości badania 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) [15] (Tabela 45 w załączniku 7.7).

### 3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Chatzidionysiou 2017* oraz *Lee 2017*.

Przegląd *Chatzidionysiou 2017* spełniał 5 na 5 możliwych do spełnienia kryteriów systematyczności Cook, natomiast publikacja *Lee 2017*, z uwagi na brak przedstawienia krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do przeglądu uzyskała 4 na 5 możliwych punktów. Przegląd *Lee 2017* został zakwalifikowany do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień

---

<sup>15</sup> ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

---

naukowych odnoszących się do terapii, natomiast przegląd *Chatzidionysiou 2017* został zaklasyfikowany do kategorii IB. Jakość przeglądów oceniono w skali AMSTAR na wysoką (9/11 punktów – przegląd *Chatzidionysiou 2017*) oraz umiarkowaną (7/11 punktów – przegląd *Lee 2017*).

Obydwa przeglądy dotyczyły populacji szerszej niż populacja docelowa (chorzy na RZS, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia, w tym chorzy wcześniej nieleczeni, chorzy po niepowodzeniu csDMARDs oraz chorzy po niepowodzeniu bDMARDs). Przy czym w przeglądzie *Chatzidionysiou 2017* przedstawiono wyniki z poszczególnych badań tak, iż możliwe było rozdzielne wnioskowanie dla poszczególnych populacji, a w przeglądzie *Lee 2017* wyniki z badań analizowano w formie skumulowanej. Celem przeglądu *Chatzidionysiou 2017* była analiza najnowszych danych klinicznych od 2013 roku, w ramach aktualizacji wytycznych EULAR, dotyczących terapii glikokortykosteroidami (GKS), csDMARDs oraz celowanymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (tsDMARDs, ang. *targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*), w tym BAR, u chorych na RZS. W ramach przeglądu *Lee 2017* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo BAR stosowanego w leczeniu chorych na RZS.

Skuteczność BAR w grupie chorych po niepowodzeniu co najmniej jednym csDMARDs (przegląd *Chatzidionysiou 2017*) oceniono na podstawie badań *RA-BEAM* oraz *RA-BUILD* (w których uczestniczyło co najmniej 50% chorych po niepowodzeniu  $\geq 2$  leków csDMARDs). Wyniki wskazują na wysoką skuteczność BAR w skojarzeniu z csDMARDs. Istotną statystycznie korzyść terapii BAR w ocenie odpowiedzi wg ACR20<sup>16</sup> po 12 tyg. stwierdzono względem ADA+MTX (p-wartość  $<0,05$ ) oraz względem placebo (PLC) +csDMARDs (p-wartość  $<0,001$ ). Stosowanie BAR wiązało się z ryzykiem redukcji poziomu hemoglobiny u chorych, jednak, jak wskazują autorzy przeglądu, ryzyko względne ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie w porównywanych grupach.

W przeglądzie *Lee 2017* porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii BAR w dawce 2 mg lub 4 mg z PLC+csDMARDs oraz z ADA+MTX. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono istotną statystycznie przewagę BAR+csDMARDs oraz BAR w monoterapii

---

<sup>16</sup> ang. *American College of Rheumatology 20% improvement* – 20-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR

---

względem PLC+csDMARDs w ocenie odpowiedzi ACR20. Ranking prawdopodobieństwa skuteczności porównywanych interwencji wskazał na najwyższą skuteczność BAR 4 mg podawanego w skojarzeniu z csDMARDs, a w następnej kolejności BAR 4 mg w monoterapii, przy najniższej skuteczności ADA+MTX oraz PLC+csDMARDs. Najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa, na podstawie przeprowadzonej NMA w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia, stwierdzono dla terapii BAR 4mg w monoterapii, następnie PLC+csDMARDs. Najmniej korzystny profil bezpieczeństwa stwierdzono w ocenie ADA+MTX oraz BAR 4mg + csDMARDs.

Autorzy przeglądu *Chatzidionysiou 2017* wskazują, iż badania dla BAR stanowiły źródła danych o niskim ryzyku błędu systematycznego (randomizowane badania kliniczne wysokiej jakości).

Podsumowując, analiza wyników badań zawartych we włączonych przeglądach systematycznych wykazała, że terapia BAR jest skuteczna w leczeniu RZS zarówno u chorych po niepowodzeniu  $\geq 1$  lekiem csDMARDs, jak i u wszystkich chorych niezależnie od uprzednio stosowanego leczenia (również chorych uprzednio nieleczonych, a także po terapii bDMARDs).

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 7.5.

## **3.7. Włączone badania pierwotne**

### **3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych**

Do analizy włączono jedno randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą (*RA-BEAM*), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo BAR+MTX względem ADA+MTX oraz PLC+MTX. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy, w ramach niniejszego raportu uwzględniono wyłącznie dane dla grup pierwotnie zrandomizowanych do terapii BAR+MTX oraz ADA+MTX.

W ramach badania *RA-BEAM* dla porównania BAR+MTX vs ADA+MTX przeprowadzono analizę statystyczną testowania wielu hipotez metodą korekty Bonferroni'ego. Wyjściowo założono wykazanie niemniejszej skuteczności interwencji badanej względem komparatora (*non-inferiority*) dla pierwszorzędowego punktu końcowego – ACR20 w 12 tyg. oraz przewagi

interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*) dla oceny DAS28-CRP. Dla podejścia *non-inferiority* przyjęto, że w przypadku, gdy dolna granica wyznaczonego przedziału ufności była większa niż -12%, wnioskowano o niemniejszej skuteczności BAR względem ADA. W przypadku stwierdzenia niemniejszej skuteczności, prowadzono dalsze wnioskowanie celem wykazania ewentualnej przewagi BAR nad ADA.

Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Czas trwania leczenia w badaniu *RA-BEAM* to 52 tygodnie. Badanie składało się z 3 etapów: w pierwszym podzielono chorych na 3 grupy – BAR+MTX, ADA+MTX oraz PLC+MTX. W II etapie chorzy z grupy PLC+MTX zostali przydzieleni do terapii BAR+MTX. Etap I badania trwał 24 tygodnie, a etap II – 28 tygodni. Po zakończeniu leczenia w ramach badania *RA-BEAM*, chorych obserwowano dodatkowo przez 28 dni (etap III). Chorzy, którzy ukończyli badanie mogli kontynuować leczenie BAR w ramach obecnie trwającego badania *RA-BEYOND*.

W badaniu *RA-BEAM* uczestniczyli dorośli chorzy z rozpoznaniem RZS o umiarkowanej do wysokiej aktywności, z niewystarczającą odpowiedzią na MTX lub jej brakiem. Średnia w skali DAS28-CRP w momencie rozpoczęcia badania wynosiła u chorych 5,8 pkt, DAS28-OB – 6,4-6,5 pkt., a średnia SDAI – 40 pkt. Zgodnie z kryteriami włączenia do leczenia w ramach obowiązującego Programu lekowego B.33, przy wartości skali DAS28  $>5,1$  pkt. lub SDAI  $>26$  pkt można zakwalifikować chorego do leczenia w programie, stąd średnia aktywność choroby u chorych uczestniczących w badaniu była zgodna z kryteriami włączenia do programu lekowego. Chorzy z wynikiem DAS28-CRP  $>5,1$  pkt. stanowili około 75% wszystkich chorych. W momencie włączenia do badania chorzy stosujący wcześniej  $\geq 2$  leki z grupy csDMARDs stanowili co najmniej 50% wszystkich chorych (50,1% w grupie BAR+MTX oraz 53,6% w grupie ADA+MTX). W grupie badanej analizowano 487 chorych, a w grupie kontrolnej 330 chorych.

[REDACTED]

---

W grupie badanej stosowano baricytynib doustnie (p.o., łac. *per os*) w dawce 4 mg/dobę, a w grupie kontrolnej adalimumab s.c. (s.c., ang. *subcutaneous*) w dawce 40 mg raz/2 tygodnie. Dodatkowo wszyscy chorzy w badaniu otrzymywali metotreksat, a u niewielkiego odsetka chorych (około 15%) stosowano również inne leki, tj. hydroksychlorochina, chlorochina, SSZ czy bucylamina. Ponadto, w celu utrzymania zaślepienia w badaniu, wszyscy chorzy otrzymywali placebo (w postaci tabletek podawanych doustnie lub podskórnych iniekcji).

Badanie przeprowadzono w 281 ośrodkach, w 26 państwach, a sponsorowane było przez Eli Lilly oraz Incyte.

Do analizy włączono także badanie *RA-BEYOND*. Ponieważ badanie to posiada status niezakończony i nie zostało opublikowane w pełnym tekście do analizy włączono wyniki przedstawione w formie materiałów konferencyjnych (*Smolen 2017*). Badanie zostało zaprojektowane w celu długookresowej oceny terapii baricytynibem u chorych uprzednio leczonych w ramach badań klinicznych *RA-BEAM*, *RA-BUILD*, *RA-BEGIN* oraz *RA-BEACON*. Z uwagi na przyjęte w raporcie kryteria włączenia, w ramach niniejszej analizy wykorzystano wyłącznie dane dla chorych pochodzących z badania *RA-BEAM*.

Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Oceniono je w skali NICE na 8 z 8 możliwych do uzyskania punktów.

Badanie *RA-BEYOND* stanowiło przedłużenie badań RCT, w ramach którego chorym podawano terapie BAR przez kolejne 96 tygodni w tych samych schematach i dawkowaniu jak w badaniach pierwotnych. U chorych pierwotnie uczestniczących w badaniu *RA-BEAM*, baricytynib podawano p.o. w dawce 4 mg/dobę. Utrzymano dotychczasowe leczenie csDMARDs, w tym u wszystkich podawany był metotreksat.

W ramach włączonych materiałów konferencyjnych ocenie poddano wyniki z przyjętą datą odcięcia zbierania danych do 1 września 2016 roku, a analizowaną grupę chorych stanowili chorzy, którzy ukończyli pełny cykl leczenia w ramach badania pierwotnego i zostali włączeni do badania przedłużonego na co najmniej 96 tygodni przed ww. datą. Badanie zaprojektowano dla 5-letniego okresu obserwacji.

Badanie *RA-BEYOND* rozpoczęło 381 chorych z badania *RA-BEAM*, natomiast analiza po 96 tygodniach z przyjętą datą odcięcia dotyczyła 104 chorych.

---



---

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.4).

---



**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja (BAR+MTX)	Komparator (ADA+MTX)
<b>RA-BEAM*</b>	RCT, podwójnie zaślepienie; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: analiza testowania wielu hipotez metodą korekty Bonferroni'ego dla porównania BAR z ADA**; <i>superiority</i> dla porównania BAR z PLC.	Jadad: 5/5	I etap: 24. tyg.; II etap od 24. do 52. tyg.; III etap: 28 dni – przedłużona obserwacja chorych.	Dorośli chorzy z rozpoznaniem RZS o wysokiej aktywności, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX (przed rozpoczęciem badania chorzy stosowali również inne leki z grupy csDMARDs).	<u>Populacja ogółem:</u> Grupa badana (BAR+MTX): N= 487 Grupa kontrolna (ADA+MTX): N=330 Grupa kontrolna nieuwzględniana w analizie (PLC+MTX): N=488*** <u>Chorzy po niepowodzeniu <math>\geq 2</math> leków csDMARDs:</u> Grupa badana (BAR+MTX): N= 244 Grupa kontrolna (ADA+MTX): N=177 Grupa kontrolna nieuwzględniana w analizie (PLC+MTX): N=283*** <u>Chorzy z wysoką</u>	baricytynib p.o. w dawce 4 mg raz/dobę + placebo s.c. raz/2 tygodnie	adalimumab s.c. w dawce 40 mg raz/2 tygodnie + placebo p.o. raz/dobę  placebo p.o. raz/dobę + placebo s.c. raz/2 tygodnie. W 24. tygodniu terapia chorych otrzymujących PLC została zmieniona na baricytynib p.o. w dawce 4 mg raz/dobę + placebo s.c. raz/2 tygodnie***
						<b>Leczenie dodatkowe:</b> U chorych dopuszczalne było stosowanie csDMARDs, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), leków przeciwbólowych i kortykosteroidów. Wszyscy chorzy otrzymywali dodatkowe leki, w tym w grupach BAR+MTX i ADA+MTX: ⊗ MTX – 100% chorych; ⊗ hydroksychlorochinę – 30 (6,2%) w grupie BAR+MTX, 32 (9,7%) w grupie ADA+MTX; ⊗ SSZ – 40 (8,2%) w grupie BAR+MTX, 21 (6,4%) w grupie ADA+MTX; ⊗ chlorochinę – 4 (0,8%) w grupie BAR+MTX, 1 (0,3%) w grupie ADA+MTX oraz; ⊗ bucylaminę – 2 (0,4%) w grupie BAR+MTX.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja (BAR+MTX)	Komparator (ADA+MTX)
					<p><u>aktywnością choroby (DAS28-CRP &gt;5,1 pkt.):</u></p> <p>Grupa badana (BAR+MTX): N=367</p> <p>Grupa kontrolna (ADA+MTX): N=249</p> <p>Grupa kontrolna nieuwzględniana w analizie (PLC+MTX): N=352***</p>	Leczenie ratunkowe (BAR 4 mg) otrzymało 43 (8,8%) chorych w grupie badanej oraz 51 (15,5%) chorych w grupie kontrolnej.	
<b>RA-BEYOND<sup>#</sup></b>	<p>Jednoramienne, przedłużenie badań RCT, eksperymentalne<sup>##</sup>;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d.</p>	Skala NICE: 8/8	96 tyg. (planowany całkowity okres obserwacji w badaniu – 5 lat)	Dorośli chorzy, którzy ukończyli leczenie w ramach jednego z następujących badań: <i>RA-BEAM</i> , <i>RA-BEGIN</i> , <i>RA-BUILD</i> , <i>RA-BEACON</i> .	Chorzy z badania <i>RA-BEAM</i> : N=104	<p>baricytynib p.o. w dawce 4 mg raz/dobę przez okres 60 miesięcy.</p>	n/d
						<p><b>Leczenie dodatkowe:</b></p> <p>U chorych dopuszczalne było stosowanie csDMARDs, NLPZ, leków przeciwbólowych i kortykosteroidów.</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymywali dodatkowe leki, w tym MTX – 100% chorych.</p> <p>W grupie z badania <i>RA-BEAM</i> (BAR w dawce 4 mg) leczenie ratunkowe otrzymało 37 (35,6%) ze 104 chorych.</p>	

\*badanie składało się z 3 etapów: I etap podwójnie zaślepiiony: BAR+MTX vs ADA+MTX vs PLC+MTX (do 24. tyg.); II etap podwójnie zaślepiiony: BAR+MTX vs ADA+MTX (do 52. tyg.); III etap: otwarte przedłużenie badania obejmujące obserwację chorych po zakończeniu leczenia (28 dni) – w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych pierwotnie zrandomizowanych do terapii BAR+MTX oraz ADA+MTX

\*\*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, w przypadku wykazania podejścia *non-inferiority* BAR względem ADA, zastosowano również podejście *superiority*)

\*\*\*porównanie z placebo (PLC+MTX) nie stanowiło przedmiotu niniejszej analizy, dlatego w dalszej części raportu nie uwzględniono chorych z tej grupy

#z uwagi na kryterium populacji, interwencji i komparatora, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych pochodzących z badania *RA-BEAM*

##badanie niezakończone: przewidywana data zakończenia badania: grudzień 2020 roku (badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście); w niniejszym raporcie przedstawiono dane dostępne dla pośredniego okresu obserwacji z datą odcięcia 1 września 2016 roku – 96 tyg. przedłużenia badań (104 z 381 chorych, którzy ukończyli badanie *RA-BEAM*).

---

### 3.7.2. Punkty końcowe

Oceniano wszystkie punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa BAR+MTX względem ADA+MTX w populacji docelowej.

W przypadku danych odczytywanych z wykresów, wykorzystywano wyłącznie dane dla okresów obserwacji wynoszących 12, 24 i 52 tygodnie w badaniu *RA-BEAM*, a także dla 48 i 96 tygodni w badaniu *RA-BEYOND*, pod warunkiem, że dane te nie były podane w publikacji w innej formie.

Wszystkie analizowane punkty końcowe z badania *RA-BEAM* oceniano w najdłuższych okresach obserwacji oraz w 12. i 24. tygodniu. Pośrednie okresy obserwacji (12 i 24 tygodnie) uznano za kluczowe w ocenie skuteczności leczenia, z uwagi na to, iż ocena pierwszorzędnego punktu końcowego (odpowiedź wg ACR20) odbywała się w 12 tygodniu, a po 24 tygodniach następowała zmiana etapu terapii w grupie placebo. Ponadto, jak określono w kryteriach obowiązującego *Programu lekowego B.33*, skuteczność leczenia chorych na RZS otrzymujących leki bDMARDs należy monitorować po 3 i po 6 miesiącach, tj. po około 12 i 24 tygodniach (szczegółowy opis Programu lekowego zaprezentowano w APD [10]).

#### Ocena skuteczności:

W celu wykazania skuteczności BAR+MTX w porównaniu z jednym z wybranych komparatorów (ADA+MTX), w populacji chorych na RZS o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 csDMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia, oceniano następujące punkty końcowe na podstawie badania *RA-BEAM*:

- ⊕ ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby:
  - ⊗ ocena w skalach DAS28, SDAI, CDAI<sup>17</sup>;

---

<sup>17</sup> ang. *Clinical Disease Activity Index* – skala aktywności choroby

---

- ⊗ wg kryteriów ACR20, ACR50<sup>18</sup>, ACR70<sup>19</sup>;
- ⊗ ocena zmiany średnich wartości wskaźników ostrej fazy (CRP i odczyn Biernackiego (OB));
- ⊗ ocena aktywności choroby w wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*) przez badacza lub chorego;
- ⊗ ocena obrzęknięcia i bolesności stawów;
- ⊗ ocena progresji radiologicznej choroby:
  - ⊗ skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde (mTSS, ang. *van der Heijde-modified Total Sharp Score*);
- ⊗ ocena natężenia bólu przez chorego (w skali VAS i NRS, ang. *Numerical Rating Scale*);
- ⊗ ocena porannej sztywności stawów:
  - ⊗ czas trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego (wskaźnik MJS, ang. *morning joint stiffness*);
  - ⊗ ocena sztywności stawów przez chorego w skali numerycznej NRS;
- ⊗ ocena jakości życia:
  - ⊗ ocena stopnia niepełnosprawności (wskaźnik HAQ-DI<sup>20</sup>);
  - ⊗ ocena zmęczenia przez chorego w skali numerycznej (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*).

W badaniu przeprowadzono dwie oceny BAR względem ADA: analiza *non-inferiority* w kontekście pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności ACR20 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, w przypadku wykazania podejścia *non-inferiority* BAR względem ADA, w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego zastosowano również podejście *superiority*.

---

<sup>18</sup> ang. *American College of Rheumatology 50% improvement* – 50-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR

<sup>19</sup> ang. *American College of Rheumatology 70% improvement* – 70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR

<sup>20</sup> ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index* – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, na podstawie badania *RA-BEYOND* analizowano długookresowe stosowanie BAR+MTX na podstawie częstość uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie ocenianej w skalach: DAS28-CRP, DAS28-OB, SDAI oraz stopień niepełnosprawności wg HAQ-DI.

Zgodnie z systemem kwalifikacji chorych do *Programu lekowego B.33*, wnioskowanie prowadzone będzie przede wszystkim na wynikach skuteczności ocenianych za pomocą skali DAS28.

---

### Ocena profilu bezpieczeństwa:

W ramach włączonego do analizy badania *RA-BEAM* oceniano następujące kategorie punktów końcowych, dla porównania BAR+MTX vs ADA+MTX:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ wyniki badań laboratoryjnych.

Definicje punktów końcowych ocenianych w analizie wraz z ich interpretacją oraz określeniem istotności klinicznej zaprezentowano w poniższej tabeli.

---

**Tabela 4.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Ocena skuteczności</b>				
<b>Odpowiedź na leczenie i aktywność choroby</b>	<b>RA-BEAM</b>	<p><b>Skale DAS28-CRP, DAS28-OB</b></p> <p>Aktywność choroby oceniano na podstawie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów (z 28 poddanych ocenie), ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby) oraz stężenia wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB). Wyniki w skali DAS28 mieszczą się w przedziale od 0 do 9,4 pkt [14].</p> <p>Aktywność choroby oceniano na podstawie wyniku w skali DAS28-CRP i DAS28-OB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ &lt;2,6 – remisja choroby;</li> <li>⊗ ≤3,2 – niska aktywność choroby.</li> </ul> <p>Oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.</p>	<p>Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono remisję / niską aktywność choroby świadczy o większej skuteczności leczenia. Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Skalę DAS28 należy uznać za istotny klinicznie punkt końcowy, ponieważ służy do oceny istotnych klinicznie objawów choroby.</p> <p>Skala DAS28 została poddana walidacji z kryteriami radiologicznej oceny postępów choroby i funkcjonowaniem fizycznym (wskaźnikiem Mallaya, HAQ i siłą chwytu). Została ona uznana za skuteczne narzędzie służące do oceny aktywności RZS [14, 31].</p> <p>Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt [14].</p>
	<b>RA-BEYOND</b>	<p><b>Skala DAS28-CRP, DAS28-OB</b></p> <p>Aktywność choroby jako niską oceniano na podstawie odsetka chorych z wynikiem wyżej opisanej skali DAS28-CRP lub DAS28-OB <math>\leq 3,2</math> pkt.</p> <p>Oceny dokonywano w 12., 24., 48., 52. i 96. tygodniu trwania badania.</p>		
	<b>RA-BEAM</b>	<p><b>Kryteria ACR20, ACR50, ACR70</b></p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniana jest jako zmniejszenie o co najmniej 20%, 50% lub 70% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20%, 50% lub 70% wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ogólna aktywność choroby w ocenie chorego (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby);</li> </ul>		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby);</li> <li>⊗ natężenie bólu w ocenie chorego (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większym natężeniu bólu);</li> <li>⊗ stopień niepełnosprawności (oceniany za pomocną wskaźnika HAQ-DI w skali od 0 do 3, gdzie wyższy wynik świadczy o cięższej niepełnosprawności);</li> <li>⊗ stężenie wskaźników ostrej fazy (CRP lub OB).</li> </ul> <p>Oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.</p>		<p>klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
	<b>RA-BEAM</b>	<p style="text-align: center;"><b>Skala CDAI</b></p> <p>Aktywność choroby oceniano na podstawie liczby bolesnych stawów (z 28 poddanych ocenie) oraz ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego i w ocenie lekarza (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby).</p> <p>Aktywność choroby w zależności od wartości w skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <math>\leq 2,8</math> – remisja choroby;</li> <li>⊗ <math>\leq 10</math> – niska aktywność choroby.</li> </ul> <p>Oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.</p>	<p>Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono remisję / niską aktywność choroby świadczy o większej skuteczności leczenia. Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Wynik w skali CDAI jest prawdopodobnie istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę istotnych klinicznie objawów choroby.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Natomiast jako remisję choroby określa się uzyskanie <math>\leq 2,8</math> pkt w skali CDAI.</p>
	<b>RA-BEAM</b>	<p style="text-align: center;"><b>Skala SDAI</b></p> <p>Aktywność choroby oceniano na podstawie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów (z 28 poddanych ocenie), ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego i w ocenie lekarza (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby) oraz stężenia białka CRP. Wyniki w skali mieszczą się w zakresie od 0,1 do 86,0 pkt.</p> <p>Aktywność choroby w zależności od wartości w skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <math>\leq 3,3</math> – remisja choroby;</li> </ul>	<p>Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono remisję / niską aktywność choroby świadczy o większej skuteczności leczenia. Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości</p>	<p>Skalę SDAI uznaje się za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji ze skalą DAS28 [3].</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Natomiast jako remisję choroby określa się uzyskanie <math>\leq 3,3</math> pkt w skali SDAI.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <math>\leq 11</math> – niska aktywność choroby.</li> </ul> Oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.	początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.	
	<b>RA-BEYOND</b>	<p><b>Skala SDAI</b></p> Aktywność choroby jako niską oceniano na podstawie odsetka chorych z wynikiem wyżej opisanej skali SDAI $\leq 11$ pkt.                     Oceny dokonywano w 12., 24., 48., 52. i 96. tygodniu trwania badania.		
	<b>RA-BEAM</b>	<p><b>Skala VAS</b></p> Za pomocą skali VAS o wartościach od 1 do 100 oceniano: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ogólną aktywność choroby w ocenie chorego;</li> <li>⊕ ogólną aktywność choroby w ocenie lekarza.</li> </ul> Oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.	Niższy wynik świadczy o mniejszej aktywności choroby, tj. o większej skuteczności leczenia.	
	<b>RA-BEAM</b>	<p><b>Wskaźniki ostrej fazy</b></p> Na podstawie zmiany wskaźnika CRP i OB względem wartości początkowych oceniano nasilenie stanu zapalnego u chorego. Fizjologiczne stężenie CRP u zdrowych ludzi mieści się w przedziale 0,2-2 mg/l. Rozpiętość wartości referencyjnych CRP dla rozpoznawania ostrych zapaleń mieści się w przedziale 0-10 mg/l.                     W przypadku dorosłych kobiet do 60 r.ż. wartości referencyjne wskaźnika OB wynoszą 3-10 mm/h (kobiety powyżej 60 r.ż. – 3-20 mm/h), a w przypadku mężczyzn wynoszą 3-6 mm/h (mężczyźni powyżej 60 r.ż. – 3-15 mm/h) [27].                     Oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.	Niższy wynik świadczy o mniejszym nasileniu stanu zapalnego, tj. o większej skuteczności leczenia.	Wynik w skali VAS jest prawdopodobnie istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę istotnych klinicznie objawów choroby.  Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Ocena progresji radiologicznej	<b>RA-BEAM</b>	<p><b>Skala mTSS</b></p> W badaniu jednym z głównych drugorzędowych punktów	Niższy wynik świadczy o mniejszym	Zmiany radiologiczne są prawdopodobnie istotnym klinicznie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>końcowych była ocena uszkodzenia stawów w 24. tygodniu względem wartości początkowych na podstawie zdjęć rentgenowskich ocenionych w skali mTSS.</p> <p>W ramach wskaźnika mTSS wartości oceniano w skali od 0 do 448. Zdjęcia rentgenowskie były odczytywane przez dwóch lekarzy radiologów, którzy nie znali przydziału do grup, tożsamości chorych, ani kolejności wykonywania zdjęć. W badaniu stosowano średnią ocen dwóch radiologów.</p> <p>Zmianę wskaźników dotyczących oceny stawów względem wartości początkowych oceniano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania</p>	<p>zniszczeniu strukturalnym stawów, tj. o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>punktem końcowym z uwagi na ocenę skuteczności leczenia.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p> <p>Oceniano minimalną wykrywalną zmianę (ang. <i>smallest detectable change</i>) oznaczającą najmniejszą różnicę między pomiarem początkowym a pomiarem w 24 tyg.</p>
Ocena natężenia bólu	RA-BEAM	<p><b>Skala VAS</b></p> <p>Za pomocą skali VAS o wartościach od 1 do 100 oceniano natężenie bólu w ocenie chorego.</p> <p>Oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.</p>	<p>Niższy wynik świadczy o mniejszym natężeniu bólu, tj. o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>W przypadku chorych z RZS za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 11 pkt. w 100 mm skali VAS [17].</p>
		<p><b>Skala NRS</b></p> <p>Za pomocą skali NRS (na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników) oceniano m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ natężenie bólu stawów (najwyższa wartość w czasie ostatnich 24 godzin).</li> </ul> <p>Wartość 0 oznaczała brak bólu stawów, a wartość 10 – najgorszy możliwy ból stawów.</p> <p>Oceny dokonywano w 12. tygodniu trwania badania.</p>	<p>Niższy wynik świadczy o mniejszym natężeniu bólu stawów, tj. o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 2 punkty lub o 30% w skali NRS [9, 17].</p>
Ocena porannej sztywności stawów	RA-BEAM	<p><b>Czas trwania porannej sztywności stawów</b></p> <p>Oceny dokonano na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników, jako maksymalny czas przyjęto 720 minut.</p> <p>Oceny dokonywano w 12. tygodniu trwania badania.</p>	<p>Niższy wynik świadczy o mniejszej aktywności choroby, tj. o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Czas trwania porannej sztywności stawów jest prawdopodobnie istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę istotnych klinicznie objawów choroby.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna czynników.
		<p><b>Skala NRS</b></p> <p>Za pomocą skali NRS (na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników) oceniano m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilenie porannej sztywności.</li> </ul> <p>Wartość 0 oznaczała brak sztywności, a wartość 10 – najgorszą możliwą sztywność.</p> <p>Oceny dokonywano w 12. tygodniu trwania badania.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszym nasileniu sztywności, tj. o większej skuteczności leczenia.	Za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia sztywności o 2 punkty lub o 30% w skali NRS [9, 17].
Ocena jakości życia	<b>RA-BEAM</b>	<p><b>Wskaźnik HAQ-DI</b></p> <p>Wskaźnik HAQ-DI służy do oceny funkcjonowania fizycznego (niepełnosprawności) chorego i jest on elementem ocenianym w ramach kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ, ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>). Składa się on z 20 pytań pogrupowanych w osiem kategorii dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Skala ta posiada 25 możliwych wartości (np. 0, 0,125, 0,250, 0,375 ... 3) [4, 5]. Wartości wskaźnika wyraża się w skali od 0 do 3 pkt.</p> <p>Oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszej niepełnosprawności (lepszej jakości życia), tj. o większej skuteczności leczenia.	Zgodnie z niektórymi badaniami za minimalną istotną klinicznie zmianę należy uznać zmianę o $\geq 0,22$ pkt., a według innych źródeł wartość ta wynosi 0,10 pkt [4, 5].
	<b>RA-BEYOND</b>	<p><b>Wskaźnik HAQ-DI</b></p> <p>Niepełnosprawność u chorych oceniano na podstawie odsetka chorych z poprawą wyniku wyżej opisanego wskaźnika HAQ-DI o <math>\geq 0,22</math> pkt.</p> <p>Oceny dokonywano w 12., 24., 48., 52. i 96. tygodniu trwania badania.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>RA-BEAM</b>	<p><b>Skala NRS</b></p> <p>Za pomocą skali NRS (na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników) oceniano m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ nasilenie zmęczenia (najwyższa wartość w czasie ostatnich 24 godzin).</li> </ul> <p>Wartość 0 oznaczała brak zmęczenia, a wartość 10 – najgorsze zmęczenie.</p> <p>Oceny dokonywano w 12. tygodniu trwania badania.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszym zmęczeniu (lepszej jakości życia), tj. o większej skuteczności leczenia.	Za klinicznie istotne uznano zmniejszenie zmęczenia o 2 punkty lub o 30% w skali NRS [9, 17].
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>				
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	<b>RA-BEAM</b>	<p>Według Cochrane Handbook [18] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie 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.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę,</li> </ul>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane ciężkie [18].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>leczenie nie jest wskazane);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊗ 5 – śmiertelny.</li> </ul> <p>Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ częstość występowania zgonów;</li> <li>⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;</li> <li>⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;</li> <li>⊗ wyniki badań laboratoryjnych.</li> </ul> <p>Zdarzenia niepożądane w badaniu <i>RA-BEAM</i> w poszczególnych kategoriach zaprezentowano gdy występowały u co najmniej 2% chorych a grupie BAR+MTX.</p>		

---

### 3.7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania BAR+MTX względem ADA+MTX oceniono według zaleceń GRADE [15].

Jakość opublikowanych danych z badania *RA-BEAM* uznano za wysoką ze względu na włączenie do analizy danych z poprawnie zaprojektowanego, randomizowanego, badania klinicznego z podwójnie ślełą próbą. [REDACTED]

Jakość danych z badania *RA-BEYOND* również oceniono jako średnią, ponieważ badanie to nie zostało zakończone, a wyników nie opublikowano na pełnym tekście. Wyniki uwzględnione w niniejszej analizie pochodzą z materiałów konferencyjnych.

Jakość danych odczytanych z wykresów oraz danych niepewnych (gdy w publikacji podano wyłącznie wartości procentowe, na podstawie których niemożliwe było przyjęcie jednoznacznej liczby zdarzeń) obniżono odpowiednio z wysokiej na średnią oraz ze średniej na niską.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla wszystkich punktów końcowych, ponieważ odnoszą się one do jakości życia, oraz pomiarów efektywności leczenia, takich jak odpowiedź na leczenie, ocena aktywności choroby. Także waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna.

---

### 3.7.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (DL, EG) według następujących zasad:

- ⊗ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [10] 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).

Z badania *RA-BEAM* ekstrahowano jedynie wyniki po 12, 24 oraz 52 tygodniach, które to okresy obserwacji uznano za kluczowe do oceny skuteczności leczenia.

### 3.7.5. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *RA-BEAM* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.7 (Tabela 46).

W związku z zastosowaniem odpowiedniej metody randomizacji, podwójnego zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego ze wszystkimi ocenianymi kategoriami określono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *RA-BEAM* wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie <i>RA-BEAM</i>	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i> )		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Chorzy byli losowo przydzielani do jednego z trzech schematów leczenia z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej.	• Niskie ryzyko błędu



Domena	Badanie RA-BEAM	Ocena ryzyka błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Każdemu choremu przydzielono opakowania BAR/PLC oraz strzykawki zawierające maskowany produkt badany ADA/PLC, przy użyciu systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej.	• Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Każdemu choremu przydzielono opakowania BAR/PLC oraz strzykawki zawierające maskowany produkt badany ADA/PLC, przy użyciu systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej. Od drugiej wizyty (tydzień 0.) każdy chory otrzymywał maskowany produkt badany.	• Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie podano szczegółowych informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	• Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
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)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	• Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	• Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	• Niskie ryzyko błędu

### 3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) 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 występowania 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 porównań parametrów ciągłych (np. zmiana w skali SDAI względem wartości początkowych) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **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) 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.

W ramach badania *RA-BEAM* dla porównania BAR+MTX vs ADA+MTX przeprowadzono analizę statystyczną testowania wielu hipotez metodą korekty Bonferroni'ego. Wyściowo założono wykazanie niemniejszej skuteczności interwencji badanej względem komparatora (*non-inferiority*) dla pierwszorzędowego punktu końcowego – ACR20 w 12 tyg. oraz podejście przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*) dla oceny DAS28-CRP. Dla podejścia *non-inferiority* przyjęto, że w przypadku gdy dolna granica wyznaczonego przedziału ufności była większa niż -12%, wnioskowano o niemniejszej skuteczności BAR względem ADA. Następnie dalsze wnioskowanie dla porównania względem adalimumabu przeprowadzano zgodnie z podejściem *superiority*.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero). [REDACTED]

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).

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.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 6.**  
**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 (np. odpowiedź na leczenie), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie wg ACR20 w 24. tygodniu badania, parametr OR wyniósł 1,44 (95% CI: 1,06; 1,95), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych baricytynibem jest 1,44 razy większa niż w grupie leczonej adalimumabem.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,08 (95% CI: 0,01; 0,14), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 8% większe w grupie leczonej BAR+MTX niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 13 (95% CI: 8; 100), co oznacza, że należy poddać 13 chorych leczeniu BAR+MTX zamiast zastosować leczenie ADA+MTX, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie ACR20 w czasie 24 tygodni.

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania niedokrwistości w czasie 24 tygodni parametr OR wyniósł 3,13 (95% CI: 1,05; 9,33), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej BAR+MTX stanowi 313% tej szansy w grupie leczonej ADA+MTX.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,02 (95% CI: 0,004; 0,05), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 2% wyższe w grupie leczonej BAR+MTX niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

---

---

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wynosiła 50 (95% CI: 20; 250), co oznacza, że należy poddać 50 chorych leczeniu BAR+MTX zamiast ADA+MTX, aby stwierdzić wystąpienie jednego dodatkowego przypadku niedokrwistości w czasie 24 tygodni.

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.

### **3.9. Ocena skuteczności baricytynibu względem adalimumabu**

W ramach analizy skuteczności baricytynibu względem adalimumabu oceniano wyniki badania *RA-BEAM* dla następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby:
    - ⊗ ocena w skalach SDAI, CDAI, DAS28;
    - ⊗ odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR;
    - ⊗ ocena zmiany średnich wartości wskaźników ostrej fazy (CRP i OB);
    - ⊗ ocena aktywności choroby w wizualnej skali analogowej VAS, przez badacza lub chorego;
    - ⊗ ocena obrzęknięcia i bolesności stawów;
  - ⊕ ocena progresji radiologicznej choroby:
    - ⊗ skala mTSS;
  - ⊕ ocena natężenia bólu przez chorego (w skali VAS i NRS);
  - ⊕ ocena porannej sztywności stawów:
    - ⊗ czas trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego (wskaźnik MJS);
    - ⊗ ocena sztywności stawów przez chorego w skali numerycznej NRS;
  - ⊕ ocena jakości życia:
    - ⊗ ocena stopnia niepełnosprawności (wskaźnik HAQ-DI);
-

---

\* ocena zmęczenia przez chorego w skali numerycznej NRS.

Wyniki dla ww. kategorii punktów końcowych, w tym pierwszorzędowego punktu końcowego (odpowiedź na leczenie ACR20), opublikowane zostały jedynie dla pełnej populacji uczestniczącej w badaniu, tj. chorych po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku z grupy csDMARDs (niepowodzenie  $\geq 2$  lekami csDMARDs dotyczyło 50% chorych w grupie badanej i 54% chorych w grupie kontrolnej).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jak wynika z powyższego, analiza główna w niniejszym raporcie została zaprezentowana w oparciu o wyniki dla szerszej populacji chorych – chorzy na RZS o wysokiej aktywności, po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku z grupy csDMARDs. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

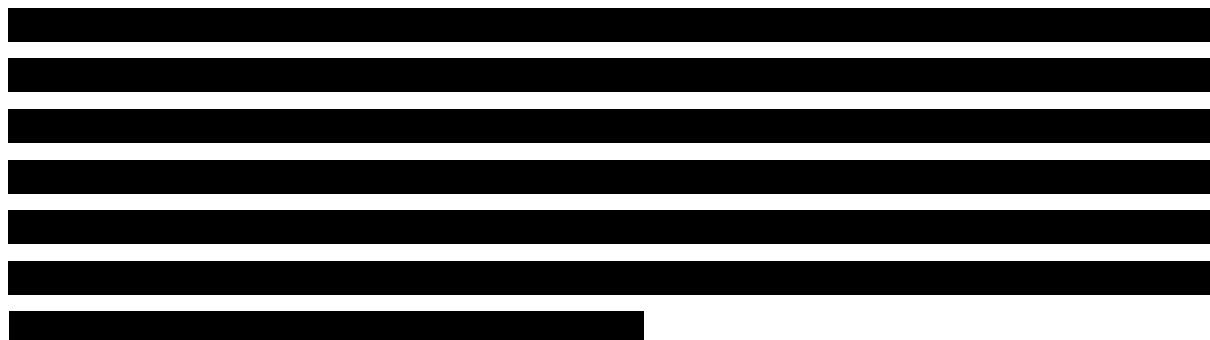
### **3.9.1. Odpowiedź na leczenie**

#### **3.9.1.1. Remisja aktywności choroby**

Remisję choroby w badaniu *RA-BEAM*, w zależności od rodzaju zastosowanej skali do oceny aktywności choroby, po 52 tygodniach leczenia stwierdzono u 22% do nawet 40% chorych w grupie BAR+MTX oraz od 18% do 39% chorych w grupie ADA+MTX. Najwyższe odsetki uzyskania remisji stwierdzano na podstawie analizy wyników w skali DAS28-CRP, a najniższe na podstawie wyników w skali DAS28-OB.

Wyniki przeprowadzonego porównania grup względem siebie nie wykazały znamienych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania remisji choroby.



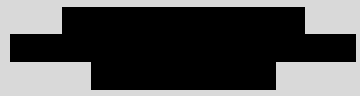
















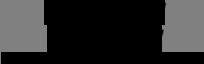









---

A table with 7 rows and 2 columns. The entire content of the table is redacted with black bars.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 7.**  
**Częstość uzyskania remisji aktywności choroby**

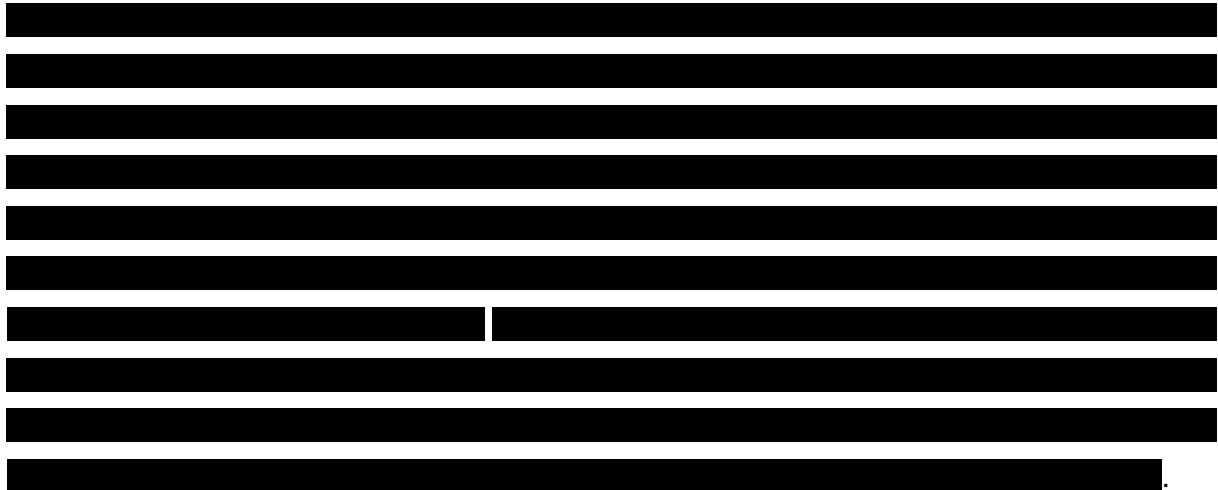
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Wynik w skali DAS28-CRP &lt;2,6 pkt</b>									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	Ogółem	119 (24,4)	487	63 (19,1)	330	1,37 (0,97; 1,93)	0,05 (-0,004; 0,11)	NIE
	24 tyg.	Ogółem	168 (34,5)	487	105 (31,8)	330	1,13 (0,84; 1,52)	0,03 (-0,04; 0,09)	NIE
	52 tyg.	Ogółem	193 (39,6)	487	129 (39,1)	330	1,02 (0,77; 1,36)	0,01 (-0,06; 0,07)	NIE
									
									
<b>Wynik w skali SDAI <math>\leq 3,3</math> pkt</b>									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	Ogółem	41 (8,4)	487	24 (7,3)	330	1,17 (0,69; 1,98)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	24 tyg.	Ogółem	78 (16,0)	487	45 (13,6)	330	1,21 (0,81; 1,80)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
	52 tyg.	Ogółem	110 (22,6)	487	59 (17,9)	330	1,34 (0,94; 1,91)	0,05 (-0,01; 0,10)	NIE
									

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Wynik w skali CDAI $\leq 2,8$ pkt									
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.	Ogółem	41 (8,4)	487	22 (6,7)	330	1,29 (0,75; 2,20)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
	24 tyg.	Ogółem	78 (16,0)	487	39 (11,8)	330	1,42 (0,94; 2,15)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
	52 tyg.	Ogółem	105 (21,6)	487	58 (17,6)	330	1,29 (0,90; 1,84)	0,04 (-0,02; 0,09)	NIE
Wynik w skali DAS28-OB $< 2,6$ pkt									
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.	Ogółem	51 (10,5)	487	38 (11,5)	330	0,90 (0,58; 1,40)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
	24 tyg.	Ogółem	87 (17,9)	487	58 (17,6)	330	1,02 (0,71; 1,47)	0,003 (-0,05; 0,06)	NIE
	52 tyg.	Ogółem	112 (23,0)	487	71 (21,5)	330	1,09 (0,78; 1,53)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka oraz [redacted] waga punktu końcowego – krytyczna									
[redacted]									

---

### 3.9.1.2. Niska aktywność choroby

Oceniano również częstość uzyskania niskiej aktywności choroby. W grupie badanej niską aktywność choroby po 52 tygodniach leczenia stwierdzono u ponad połowy chorych (56-57%), natomiast w grupie kontrolnej mniej niż u połowy chorych (48-49%). Jak wynika z przeprowadzonej analizy statystycznej, zarówno w 12. jak i 52. tygodniu badania, różnice między grupami wskazywały na istotną statystycznie przewagę BAR+MTX względem ADA+MTX. W populacji ogólnej badania *RA-BEAM*, jedynie ocena w skali DAS28-OB wskazywała na niższe odsetki (39% vs 36%), na podstawie których nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami.



Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

---

**Tabela 8.**  
**Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik w skali DAS28-CRP $\leq 3,2$ pkt										
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.	Ogółem	214 (43,9)	487	116 (35,2)	330	1,45 (1,08; 1,93)	0,09 (0,02; 0,16)	12 (7; 50)	TAK p $\leq 0,05$
	24 tyg.	Ogółem	255 (52,4)	487	158 (47,9)	330	1,20 (0,90; 1,58)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
	52 tyg.	Ogółem	271 (55,6)	487	159 (48,2)	330	1,35 (1,02; 1,79)	0,07 (0,005; 0,14)	15 (8; 200)	TAK p $\leq 0,05$
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wynik w skali SDAI $\leq 11$ pkt										
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.	Ogółem	205 (42,1)	487	115 (34,8)	330	1,36 (1,02; 1,81)	0,07 (0,005; 0,14)	15 (8; 200)	TAK p $\leq 0,05$
	24 tyg.	Ogółem	248 (50,9)	487	160 (48,5)	330	1,10 (0,83; 1,46)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
	52 tyg.	Ogółem	278 (57,1)	487	163 (49,4)	330	1,36 (1,03; 1,80)	0,08 (0,01; 0,15)	13 (7; 100)	TAK p $\leq 0,05$
Wynik w skali CDAI $\leq 10$ pkt										
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.	Ogółem	196 (40,2)	487	108 (32,7)	330	1,38 (1,03; 1,86)	0,08 (0,01; 0,14)	13 (8; 100)	TAK p $\leq 0,05$

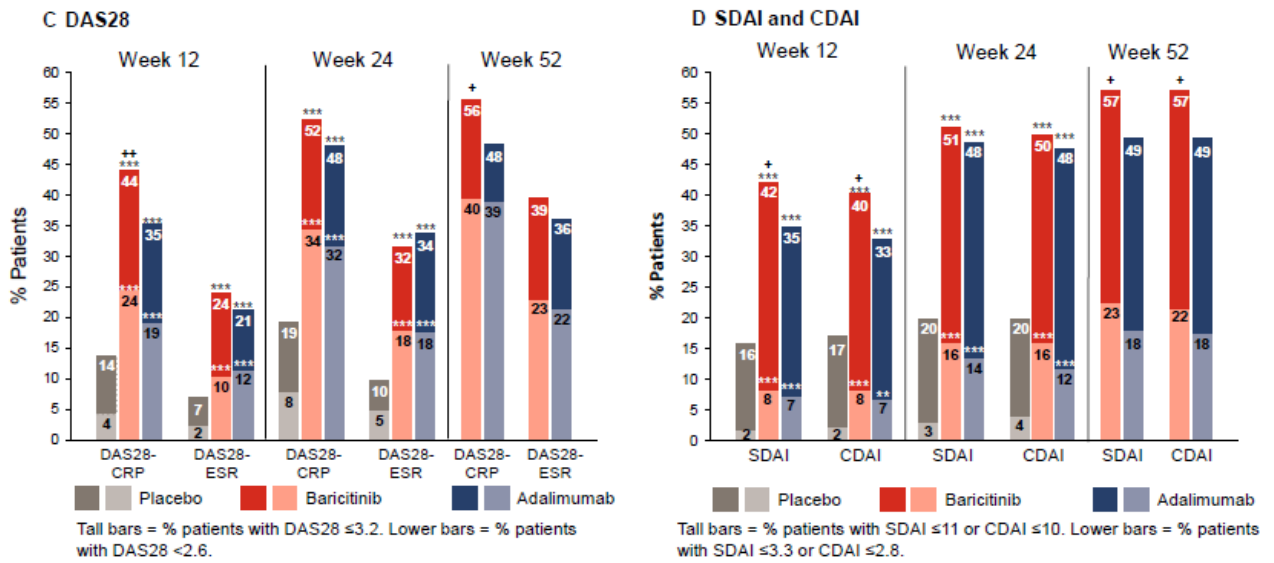
Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	24 tyg.	Ogółem	243 (49,9)	487	157 (47,6)	330	1,10 (0,83; 1,45)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
	52 tyg.	Ogółem	277 (56,9)	487	163 (49,4)	330	1,35 (1,02; 1,79)	0,07 (0,01; 0,14)	15 (8; 100)	TAK p $\leq$ 0,05
Wynik w skali DAS28-OB $\leq 3,2$ pkt										
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.	Ogółem	117 (24,0)	487	70 (21,2)	330	1,17 (0,84; 1,64)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
	24 tyg.	Ogółem	154 (31,6)	487	111 (33,6)	330	0,91 (0,68; 1,23)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
	52 tyg.	Ogółem	192 (39,4)	487	119 (36,1)	330	1,15 (0,86; 1,54)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka oraz [redacted], waga punktu końcowego – krytyczna										

[redacted]

Na poniższych wykresach zaprezentowano częstość uzyskiwania remisji oraz niskiej aktywności choroby na podstawie ceny w skalach DAS28-CRP, DAS28-OB, SDAI oraz CDAI w 12., 24. i 52. tygodniu badania.

**Rysunek 1.**

**Częstość uzyskania remisji oraz niskiej aktywności choroby na podstawie oceny w skalach DAS28-CRP, DAS28-OB, SDAI oraz CDAI**



+ - p≤0,05; ++ - p≤0,01 dla porównania BAR vs ADA  
 \*\* - p≤0,01; \*\*\* - p≤0,001 dla porównania BAR vs PLC lub ADA vs PLC

**3.9.1.3.**

**U**

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**

[Redacted content]

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

[Redacted]

---

#### **3.9.1.4. Zmiana aktywności choroby**

Analiza zmian aktywności choroby względem wartości początkowych wykazała znamienne statystycznie większe zmniejszenie aktywności u chorych leczonych BAR+MTX w porównaniu z ADA+MTX. Różnice te obserwowano już po 12 tygodniach leczenia i zwiększały się wraz z czasem trwania terapii.



W poniższej tabeli zaprezentowano poszczególne wyniki.



**Tabela 10.**  
**Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia^ (SD)	N	Średnia^ (SD)	N		
<b>Zmiana w skali DAS28-CRP względem wartości początkowych</b>								
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.**	Ogółem	-2,24 (1,18)	487	-1,95 (1,25)	330	-0,29 (-0,46; -0,12)	TAK p<0,001
	24 tyg.*	Ogółem	-2,53 (1,26)	487	-2,27 (1,39)	330	-0,26 (-0,45; -0,07)	TAK p≤0,01
	52 tyg.*	Ogółem	-2,68 (1,39)	487	-2,33 (1,46)	330	-0,35 (-0,55; -0,15)	TAK p<0,001
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>Zmiana w skali SDAI względem wartości początkowych</b>								
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.*	Ogółem	-23,56 (13,18)	487	-20,77 (13,93)	330	-2,79 (-4,70; -0,88)	TAK p≤0,01
	24 tyg.*	Ogółem	-25,75 (14,21)	487	-23,31 (15,15)	330	-2,44 (-4,51; -0,37)	TAK p≤0,01
	52 tyg.*	Ogółem	-26,86 (15,20)	487	-23,68 (15,95)	330	-3,18 (-5,37; -0,99)	TAK p≤0,001
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>Zmiana w skali CDAI względem wartości początkowych</b>								

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia^ (SD)	N	Średnia^ (SD)	N		
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.*	Ogółem	-22,04 (12,66)	487	-19,53 (13,47)	330	-2,51 (-4,35; -0,67)	TAK p $\leq$ 0,01
	24 tyg.*	Ogółem	-24,20 (13,61)	487	-22,15 (14,63)	330	-2,05 (-4,04; -0,06)	TAK p $\leq$ 0,05
	52 tyg.*	Ogółem	-25,46 (14,42)	487	-22,61 (15,28)	330	-2,85 (-4,94; -0,76)	TAK p $\leq$ 0,01
Zmiana w skali DAS28-OB względem wartości początkowych								
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.*	Ogółem	-2,19 (1,22)	487	-2,00 (1,27)	330	-0,19 (-0,36; -0,02)	TAK p $\leq$ 0,05
	24 tyg.*	Ogółem	-2,53 (1,32)	487	-2,35 (1,42)	330	-0,18 (-0,37; 0,01)	NIE
	52 tyg.*	Ogółem	-2,69 (1,46)	487	-2,42 (1,51)	330	-0,27 (-0,48; -0,06)	TAK p $\leq$ 0,01
<b>GRADE: jakość danych – wysoka oraz [redacted], waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

\*u chorych, u których zastosowano terapię ratunkową lub przedwcześnie utraconych z badania zastosowano analizę danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (mLOCF, ang. *modified last-observation-carried-forward*), uwzględniając dane z ostatniego dostępnego pomiaru przed przerwaniem leczenia lub terapią ratunkową

\*\*dla chorych utraconych z badania z uwagi na zdarzenia niepożądane, zastosowano dane z pomiarów początkowych – analiza danych metodą ekstrapolacji wyników początkowych (mBOCF, ang. *modified baseline-observation-carried-forward*)

### 3.9.1.5. Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR

W badaniu *RA-BEAM* na podstawie oceny kryteriów ACR20 po 12 tygodniach leczenia wykazano, że terapia BAR+MTX jest niemniej skuteczna w porównaniu z terapią ADA+MTX (analiza *non-inferiority*). Jako margines porównywalności w badaniu przyjęto -12% dla dolnej granicy przedziału ufności. Uzyskana wartość dolnej granicy przedziału ufności: 2% jest wyższa niż przyjęty margines (-12%), co świadczy o odrzuceniu hipotezy zerowej *non-inferiority* dla analizowanego porównania BAR+MTX vs ADA+MTX.

Po odrzuceniu hipotezy zerowej (*non-inferiority*) ocenie w badaniu testowano również podejście *superiority*, na podstawie którego stwierdzono istotną statystycznie wyższość interwencji badanej nad kontrolną.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**  
**Odpowiedź na leczenie ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy)**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Non-inferiority	IS
		n <sup>21</sup> (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź na leczenie ACR20</b>									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	339 (69,6)	487	202 (61,2) <sup>^</sup>	330	1,45 (1,08; 1,95)	0,08 (0,02; 0,15)	TAK*	TAK** p=0,01
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w badaniu przyjęto margines porównywalności – próg istotności klinicznej wynoszący 12%; jak podali autorzy publikacji, 95% granice przedziału ufności wyniosły 2 i 15%, co również wykazało obliczenie 95% CI dla parametru RD

\*\*zgodnie z zaplanowaną analizą statystyczną, po odrzuceniu hipotezy zerowej analizy *non-inferiority* dla BAR vs ADA, zastosowano podejście *superiority*

Na podstawie analizy kryteriów ACR20, ACR50 oraz ACR70 w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania, w większości analizowanych punktów czasowych raportowano istotnie statystycznie częściej odpowiedź na leczenie w grupie BAR+MTX względem ADA+MTX (istotności statystycznej różnic między grupami nie stwierdzono jedynie w ocenie ACR50 w 24. tygodniu oraz ACR70 w 52. tygodniu).

<sup>21</sup> liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

Odpowiedź wg ACR20 w 52. tygodniu uzyskało 70% chorych w grupie badanej oraz 62% chorych w grupie kontrolnej. Odpowiedź wg ACR50 i ACR70 na zakończenie leczenia w 52. tygodniu, wynosiła odpowiednio 56% i 37% w grupie BAR+MTX oraz 47% i 31% w grupie ADA+MTX.

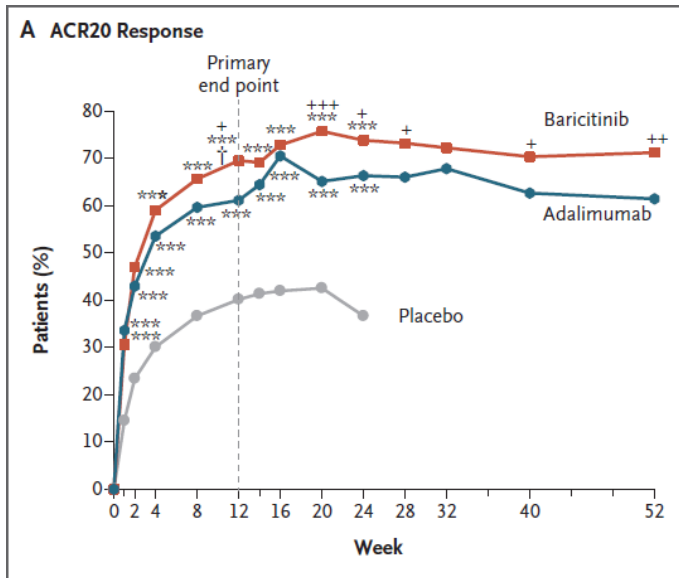
W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 12.**  
**Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź na leczenie wg ACR20</b>									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	360 (73,9)	487	219 (66,4)	330	1,44 (1,06; 1,95)	0,08 (0,01; 0,14)	13 (8; 100)	TAK p≤0,05
	52 tyg.	347 (71,3)	487	203 (61,5)	330	1,55 (1,15; 2,09)	0,10 (0,03; 0,16)	10 (7; 34)	TAK p≤0,01
<b>Odpowiedź na leczenie wg ACR50</b>									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	219 (45,0)	487	115 (34,8)	330	1,53 (1,15; 2,04)	0,10 (0,03; 0,17)	10 (6; 34)	TAK p≤0,01
	24 tyg.	246 (50,5)	487	150 (45,5)	330	1,22 (0,93; 1,62)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
	52 tyg.	272 (55,9)	487	155 (47,0)	330	1,43 (1,08; 1,89)	0,09 (0,02; 0,16)	12 (7; 50)	TAK p≤0,05
<b>Odpowiedź na leczenie wg ACR70</b>									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	92 (18,9)	487	42 (12,7)	330	1,60 (1,08; 2,37)	0,06 (0,01; 0,11)	17 (10; 100)	TAK p≤0,05
	24 tyg.	145 (29,8)	487	72 (21,8)	330	1,52 (1,10; 2,10)	0,08 (0,02; 0,14)	13 (8; 50)	TAK p≤0,05
	52 tyg.	181 (37,2)	487	101 (30,6)	330	1,34 (1,00; 1,81)	0,07 (-0,0001; 0,13)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

Na poniższych wykresach zaprezentowano częstość uzyskania odpowiedzi wg kryteriów ACR – ACR20, ACR50 oraz ACR70 w czasie 52 tygodni trwania badania.

**Rysunek 2.**  
**Częstość uzyskania odpowiedzi wg kryteriów ACR20**

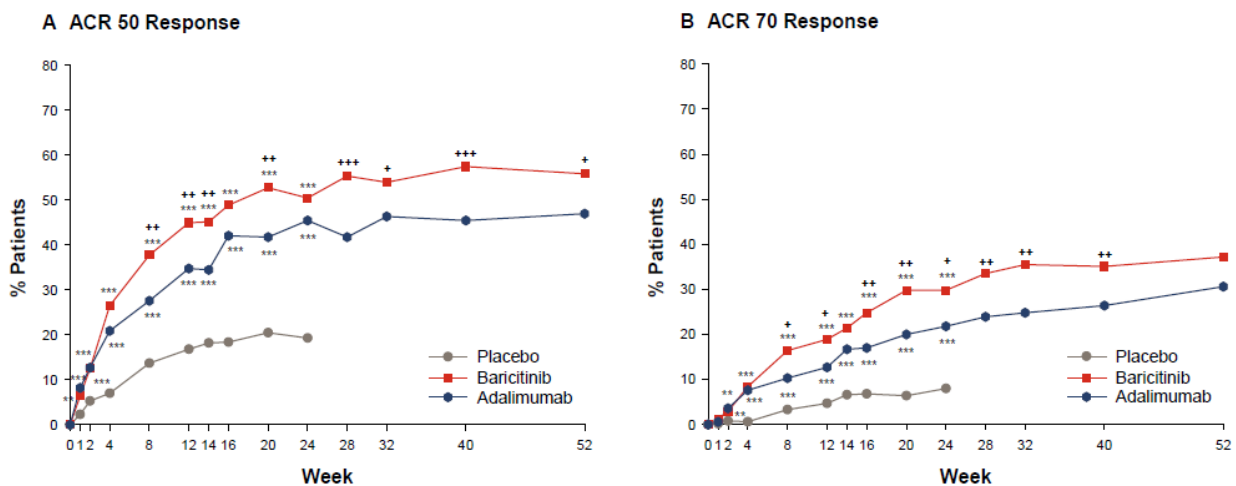


+ -  $p \leq 0,05$ ; ++ -  $p \leq 0,01$ ; +++ -  $p < 0,001$  dla porównania BAR vs ADA

\*\*\* -  $p < 0,001$  dla porównania BAR vs PLC lub ADA vs PLC

† - istotność statystyczna różnic BAR vs PLC lub BAR vs ADA na podstawie metody graficznej porównań wielokrotnych z przyjętym poziomem istotności testu  $\alpha = 0,05$

**Rysunek 3.**  
**Częstość uzyskania odpowiedzi wg kryteriów ACR50 oraz ACR70**



+ -  $p \leq 0,05$ ; ++ -  $p \leq 0,01$ ; +++ -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs ADA

\*\* -  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs PLC lub ADA vs PLC

### 3.9.1.6. Wskaźniki ostrej fazy

Ocena zmiany średnich wartości wskaźników ostrej fazy w badaniu *RA-BEAM* wykazała, iż w grupie badanej zmiana wskaźnika CRP uległa znamienne statystycznie większej redukcji względem grupy kontrolnej. Zmiany średnich wartości wskaźnika OB również wskazywały na przewagę grupy BAR+MTX, jednakże różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Należy tutaj podkreślić, że wskaźnik CRP uznawany jest za bardziej obiektywny.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 13.**  
**Zmiana poziomu wskaźników ostrej fazy względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia <sup>^</sup> (SD)	N*	Średnia <sup>^</sup> (SD)	N*		
<b>Zmiana wskaźnika CRP względem wartości początkowych [mg/l]</b>							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	-14,82 (23,65)	487	-12,31 (20,91)	330	-2,51 (-5,59; 0,57)	TAK p $\leq$ 0,05*
	24 tyg.	-15,13 (23,09)	487	-11,69 (23,77)	330	-3,44 (-6,72; -0,16)	TAK p $\leq$ 0,01
	52 tyg.	-13,93 (29,27)	487	-10,68 (25,10)	330	-3,25 (-7,00; 0,50)	TAK p $\leq$ 0,05*
<b>Zmiana wskaźnika OB względem wartości początkowych [mm/godz.]</b>							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	-17,9 (25,5)	487	-17,6 (23,3)	330	-0,30 (-3,68; 3,08)	NIE
	24 tyg.	-20,0 (25,8)	487	-18,2 (24,1)	330	-1,80 (-5,27; 1,67)	NIE
	52 tyg.	-19,6 (27,5)	487	-17,3 (26,4)	330	-2,30 (-6,05; 1,45)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

<sup>^</sup>wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

\*na podstawie obliczeń własnych analityków nie stwierdzono istotności statystycznej różnic między grupami; występujące różnice w określeniu istotności statystycznej wynikają prawdopodobnie z zastosowanego testu statystycznego (autorzy badania zastosowali testy analizy kowariancji z użyciem danych dostosowanych do rodzaju terapii, regionu geograficznego, z którego pochodził chory, liczby nadżerek stawowych oraz danych początkowych chorych)

### 3.9.1.7. Ocena aktywności choroby w skali VAS

Aktywność choroby oceniano w badaniu *RA-BEAM* również w skali VAS, a oceny dokonywał chory lub badacz. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, iż w grupie badanej w większym stopniu redukcji uległa aktywność choroby, a różnice między grupami były istotne statystycznie

we wszystkich analizowanych punktach czasowych zarówno w ocenie wykonywanej przez badaczy, jak i przez chorego.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
**Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych**

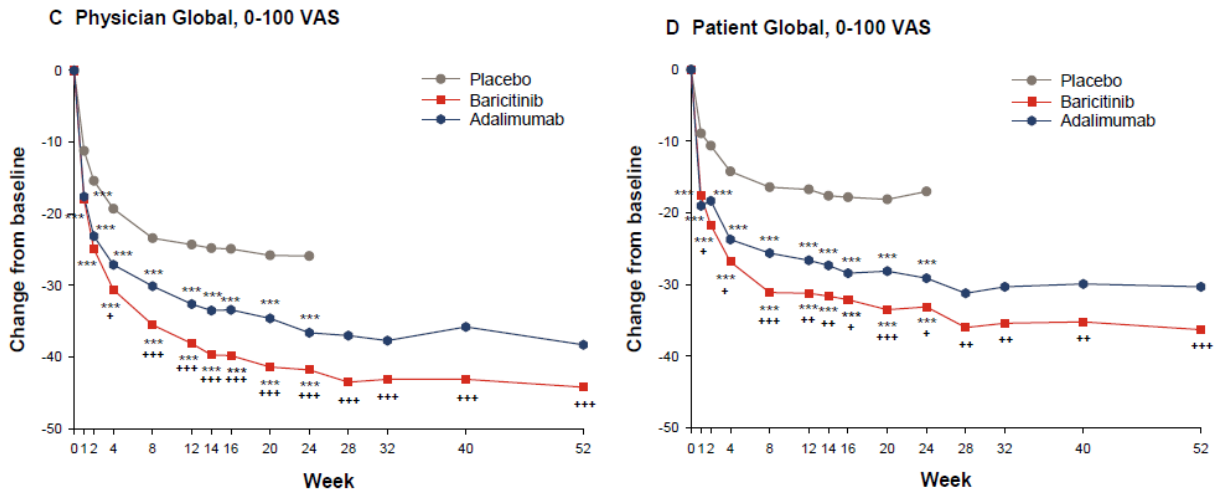
Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia <sup>^</sup> (SD)	N	Średnia <sup>^</sup> (SD)	N		
<b>Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (globalna ocena badacza) (0-100)</b>							
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	-38,1 (22,2)	487	-32,6 (23,5)	330	-5,50 (-8,71; -2,29)	TAK p $\leq$ 0,001
	24 tyg.	-41,8 (22,4)	487	-36,6 (24,6)	330	-5,20 (-8,52; -1,88)	TAK p $\leq$ 0,001
	52 tyg.	-44,2 (23,0)	487	-38,3 (26,0)	330	-5,90 (-9,37; -2,43)	TAK p $\leq$ 0,001
<b>Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (globalna ocena chorego) (0-100)</b>							
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	-31,2 (25,3)	487	-26,6 (24,7)	330	-4,60 (-8,09; -1,11)	TAK p $\leq$ 0,01
	24 tyg.	-33,1 (26,1)	487	-29,1 (26,4)	330	-4,00 (-7,67; -0,33)	TAK p $\leq$ 0,05
	52 tyg.	-36,3 (27,4)	487	-30,3 (27,2)	330	-6,00 (-9,81; -2,19)	TAK p $\leq$ 0,001
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

<sup>^</sup>wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

Na poniższych wykresach zaprezentowano zmiany aktywności choroby w skali VAS (globalna ocena badacza oraz globalna ocena chorego) względem wartości początkowych, w czasie 52 tygodni trwania badania.

**Rysunek 4.**

**Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych: globalna ocena badacza (ang. *Physician Global*); globalna ocena chorego (ang. *Patient Global*)**



+ -  $p \leq 0,05$ ; ++ -  $p \leq 0,01$ ; +++ -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs ADA  
 \*\*\* -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs PLC lub ADA vs PLC

**3.9.1.8. Ocena obrzęknięcia i bolesności stawów**

W badaniu *RA-BEAM* nie wykazano różnic między grupami w odniesieniu do zmian wskaźników dotyczących obrzęknięcia stawów oraz bolesności stawów względem wartości początkowych. W obu grupach zaobserwowano obniżenie się wartości wskaźników o 9-10 punktów (obrzęknięcie stawów) oraz o 14-16 punktów (bolesność stawów).

Wyniki zaprezentowano poniżej w tabeli.

**Tabela 15.**

**Zmiana wskaźników dotyczących oceny stawów względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*		
Zmiana wskaźnika dotyczącego obrzęknięcia stawów względem wartości początkowych (0-66)							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	-9,5 (7,3)	487	-8,7 (8,5)	330	-0,80 (-1,92; 0,32)	NIE
	24 tyg.	-10,2 (8,0)	487	-9,7 (8,6)	330	-0,50 (-1,67; 0,67)	NIE
	52 tyg.	-10,7 (8,6)	487	-9,6 (8,7)	330	-1,10 (-2,31; 0,11)	NIE



Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*		
Zmiana wskaźnika dotyczącego bolesności stawów względem wartości początkowych (0-68)							
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.	-13,2 (11,9)	487	-11,8 (13,1)	330	-1,40 (-3,16; 0,36)	NIE
	24 tyg.	-14,9 (12,4)	487	-13,9 (13,3)	330	-1,00 (-2,81; 0,81)	NIE
	52 tyg.	-15,7 (13,1)	487	-14,2 (13,9)	330	-1,50 (-3,40; 0,40)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*u chorych, u których zastosowano terapię ratunkową lub przedwcześnie utraconych z badania zastosowano analizę mLOCF, uwzględniającą dane z ostatniego dostępnego pomiaru przez przerwaniem leczenia lub terapią ratunkową; w 12 tygodniu okresu obserwacji dla chorych utraconych z badania z uwagi na zdarzenia niepożądane, zastosowano analizę mBOCF

### 3.9.2. Ocena progresji radiologicznej

Na podstawie oceny w skali mTSS brak progresji choroby (rozumiany jako średnia zmiana względem wartości początkowych  $\leq 1,22$  pkt (24 tyg.) lub  $\leq 1,47$  pkt (52 tyg.)) po 24 lub po 52 tygodniach leczenia raportowano u około 90% chorych w obu grupach. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 16.**  
**Brak progresji choroby na podstawie oceny radiologicznej**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS $\leq 0$ pkt								
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	396 (81,3)	487*	273 (82,7)	330*	0,91 (0,63; 1,31)	-0,01 (-0,07; 0,04)	NIE
		396 (81,3)	487**	272 (82,4)	330**	0,93 (0,65; 1,33)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
	52 tyg.	385 (79,1)	487*	268 (81,2)***	330*	0,87 (0,61; 1,24)	-0,02 (-0,08; 0,03)	NIE
		381 (78,2)	487**	267 (80,8)***	330**	0,85 (0,60; 1,20)	-0,03 (-0,08; 0,03)	NIE
Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt								
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	429 (88,1)	487*	295 (89,4)	330*	0,88 (0,56; 1,37)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE
		432 (88,7)	487**	297 (90,1)***	330**	0,87 (0,55; 1,38)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	52 tyg.	415 (85,2)	487*	285 (86,5)***	330*	0,91 (0,61; 1,36)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
		419 (86,0)	487**	291 (88,2)	330**	0,83 (0,54; 1,26)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS $\leq 1,22$ pkt (24 tyg.) lub $\leq 1,47$ pkt (52 tyg.) <sup>^</sup>								
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	446 (91,5)***	487*	308 (93,3)	330*	0,78 (0,45; 1,33)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE
		448 (91,9)***	487**	309 (93,6)	330**	0,78 (0,45; 1,35)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE
	52 tyg.	435 (89,4)***	487*	297 (90,1)***	330*	0,93 (0,59; 1,47)	-0,01 (-0,05; 0,04)	NIE
		438 (89,9)	487**	303 (91,7)***	330**	0,80 (0,49; 1,30)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*zmiany radiologiczne oceniano w grupie wszystkich zrandomizowanych chorych, u których wykonano pomiar początkowy oraz co najmniej 1 pomiar radiograficzny w czasie okresu obserwacji w celu oceny progresji zniszczenia strukturalnego stawów, co obejmowało 1234 w 24 tyg. i 1237 w 52 tyg. wszystkich chorych z 3 grup w badaniu (leczenie rozpoczęło po randomizacji 1305 chorych); w przypadku braku danych lub chorych, u których zastosowano terapię ratunkową lub zmianę leczenia, zastosowano liniowo ekstrapolowane dane na podstawie danych początkowych oraz najbardziej aktualnych danych przed momentem zmiany terapii lub zastosowania terapii ratunkowej

\*\*analiza LOCF

\*\*\*na podstawie podanych w publikacji wartości procentowych niemożliwe było określenie jednoznacznej liczby n chorych; przyjęto zatem wartości najbliższe przedstawionemu odsetka

<sup>^</sup>najmniejsza wykrywalna zmiana

Ocena progresji radiologicznej w badaniu *RA-BEAM* nie wykazała istotnych różnic między grupami BAR+MTX i ADA+MTX w żadnym z analizowanych punktów czasowych, zarówno na podstawie oceny ogólnej w skali Sharpa, jak i w ocenie wskaźnika nadżerek stawowych i wskaźnika zwężenia szpar stawowych. Warto zaznaczyć, że wychwycenie zmian radiologicznych w tak krótkim okresie obserwacji jest bardzo trudne.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**  
**Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena ogólna w skali Sharpa (mTSS)</b>							
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	0,41 (1,59)	487*	0,33 (1,47)	330*	0,08 (-0,13; 0,29)	NIE <sup>^^</sup>
		0,38 (1,99) <sup>^</sup>	487**	0,31 (1,82) <sup>^</sup>	330**	0,07 (-0,19; 0,33)	NIE
	52 tyg.	0,71 (2,54)	487*	0,60 (2,78)	330*	0,11 (-0,27; 0,49)	NIE
		0,57 (2,43) <sup>^</sup>	487**	0,46 (2,18) <sup>^</sup>	330**	0,11 (-0,21; 0,43)	NIE
<b>Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika nadżerek stawowych</b>							
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	0,29 (1,12)	487*	0,24 (1,08)	330*	0,05 (-0,10; 0,20)	NIE
		0,27 (1,32) <sup>^</sup>	487**	0,21 (1,27) <sup>^</sup>	330**	0,06 (-0,12; 0,24)	NIE
	52 tyg.	0,51 (1,91)	487*	0,42 (2,00)	330*	0,09 (-0,18; 0,36)	NIE
		0,38 (1,77) <sup>^</sup>	487**	0,27 (1,45) <sup>^</sup>	330**	0,11 (-0,11; 0,33)	NIE
<b>Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika zwiężenia szpar stawowych</b>							
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	0,12 (0,74)	487*	0,10 (0,52)	330*	0,02 (-0,07; 0,11)	NIE
		0,11 (0,88) <sup>^</sup>	487**	0,10 (0,91) <sup>^</sup>	330**	0,01 (-0,12; 0,14)	NIE
	52 tyg.	0,21 (1,02)	487*	0,19 (1,00)	330*	0,02 (-0,12; 0,16)	NIE
		0,20 (1,32) <sup>^</sup>	487**	0,19 (1,09) <sup>^</sup>	330**	0,01 (-0,16; 0,18)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka lub średnia (dane odczytane z wykresów), waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*zmiany radiologiczne oceniano w grupie wszystkich zrandomizowanych chorych, u których wykonano pomiar początkowy oraz co najmniej 1 pomiar radiograficzny w czasie okresu obserwacji w celu oceny progresji zniszczenia strukturalnego stawów, co obejmowało 1234 w 24 tyg. i 1237 w 52 tyg. wszystkich chorych z 3 grup w badaniu (leczenie rozpoczęło po randomizacji 1305 chorych); w przypadku braku danych lub chorych, u których zastosowano terapię ratunkową lub zmianę leczenia, zastosowano liniowo ekstrapolowane dane na podstawie danych początkowych oraz najbardziej aktualnych danych przed momentem zmiany terapii lub zastosowania terapii ratunkowej

\*\*analiza LOCF

<sup>^</sup>wartość SD została obliczona na podstawie wartości SE odczytanej z wykresu

<sup>^^</sup> na podstawie przeprowadzonej przez autorów badania analizy metodą porównań wielokrotnych, różnica między grupami jest istotna statystycznie

### 3.9.3. Ocena natężenia bólu

#### 3.9.3.1. Ocena w skali VAS

Natężenie bólu oceniano w badaniu *RA-BEAM* w skali VAS. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję bólu w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**

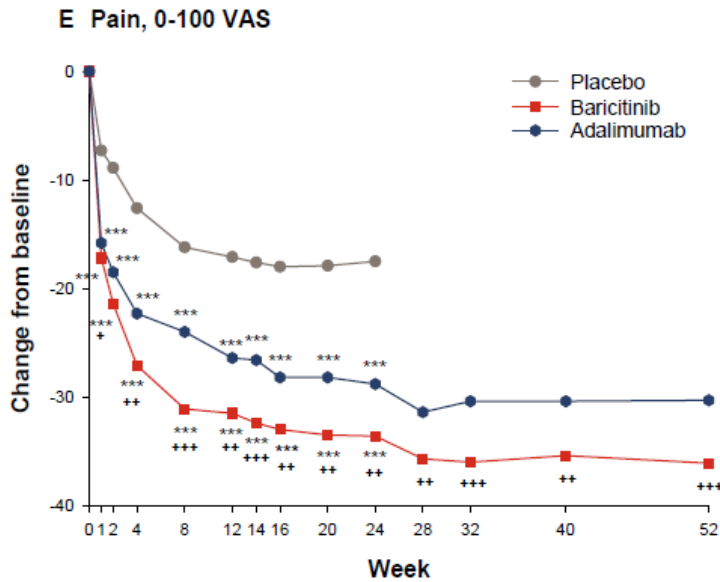
**Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia <sup>^</sup> (SD)	N	Średnia <sup>^</sup> (SD)	N		
<b>Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych (ocena chorego) (0-100)</b>							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	-31,5 (27,1)	487	-26,4 (26,7)	330	-5,10 (-8,85; -1,35)	TAK p $\leq$ 0,01
	24 tyg.	-33,6 (26,7)	487	-28,8 (27,6)	330	-4,80 (-8,61; -0,99)	TAK p $\leq$ 0,01
	52 tyg.	-36,1 (27,9)	487	-30,3 (27,7)	330	-5,80 (-9,68; -1,92)	TAK p $\leq$ 0,001
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

<sup>^</sup>wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

Na poniższym wykresie przedstawiono zmiany natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych, w czasie 52 tygodni trwania badania.

**Rysunek 5.**  
**Zmiana natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych**



+ -  $p \leq 0,05$ ; ++ -  $p \leq 0,01$ ; +++ -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs ADA  
 \*\*\* -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs PLC lub ADA vs PLC

### 3.9.3.2. Ocena w skali NRS

Natężenie bólu stawów oceniano na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników w skali NRS, której wartość 0 oznaczała brak bólu stawów, a wartość 10 – najgorszy możliwy ból stawów.

Otrzymane wyniki wskazują, iż w grupie BAR+MTX natężenie bólu stawów było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy ADA+MTX, a poprawę stwierdzono już po 2 tygodniach terapii w ocenie najgorszego uczucia bolesności stawów.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19.**  
**Parametry oceniane przez chorego w skali NRS\***

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N**	Średnia (SD)^	N**		
Najgorsze uczucie bolesności stawów w skali NRS (0-10)							
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.	3,34 (b/d)	b/d	3,95 (b/d)	b/d	-0,61 (b/d)	TAK $p \leq 0,001$
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna							

<sup>^</sup>wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

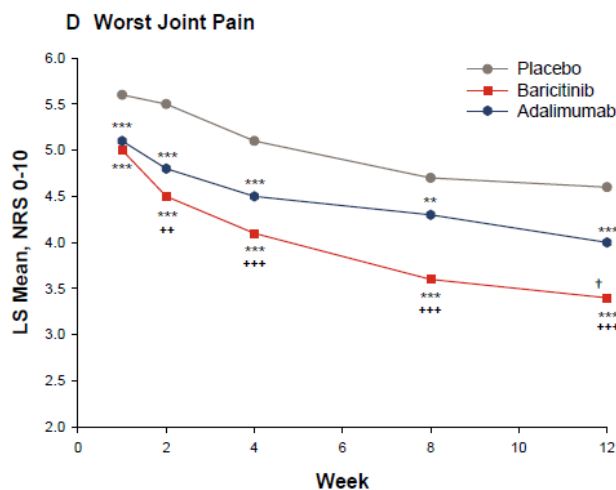
\*dane odczytane z wykresu

\*\*parametry oceniane przez chorego, analizowano w grupie wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy wypełnili co najmniej 1 dzień elektronicznego dziennika, co obejmowało 1281 chorych z 3 grup w badaniu (leczenie rozpoczęło po randomizacji 1305 chorych); w publikacji nie podano liczebności poszczególnych grup

Na poniższym wykresie przedstawiono parametr oceniany przez chorego w skali NRS (najgorsze uczucie bolesności stawów) w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania.

## Rysunek 6.

### Najgorsze uczucie bolesności stawów w ocenie chorego w skali NRS



+ -  $p \leq 0,05$ ; ++ -  $p \leq 0,01$ ; +++ -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs ADA

\*\* -  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs PLC lub ADA vs PLC

† - istotność statystyczna różnic BAR vs PLC lub BAR vs ADA na podstawie metody graficznej porównań wielokrotnych z przyjętym poziomem istotności testu  $\alpha = 0,05$

## 3.9.4. Ocena porannej sztywności stawów

### 3.9.4.1. Czas trwania porannej sztywności stawów (wskaźnik MJS)

W badaniu *RA-BEAM* poranna sztywność stawów oceniana była po 12 tygodniach, na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników. Jako maksymalny czas trwania porannej sztywności przyjęto 720 minut. Otrzymane wyniki wskazują na znamienne statystycznie krótszy czas trwania porannej sztywności stawów u chorych leczonych baricytynibem w skojarzeniu z metotreksatem względem terapii adalimumabem podawanym z metotreksatem.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Czas trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		Różnica median	IS
		Mediana	N**	Mediana	N**		
Czas trwania porannej sztywności stawów (wskaźnik MJS) [min]							
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.	26,38*	b/d	35,71*	b/d	-9,33	TAK p $\leq$ 0,05
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna							

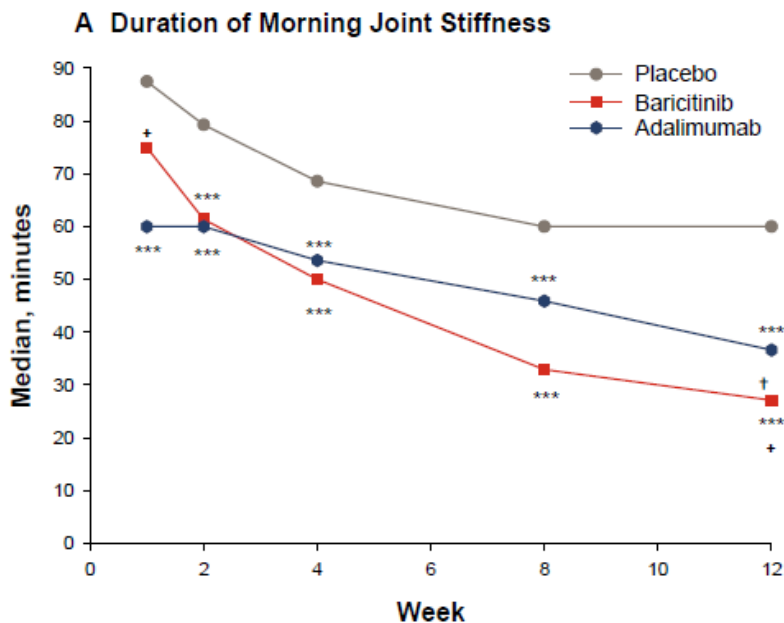
\*dane odczytane z wykresu

\*\*parametry oceniane przez chorego, analizowano w grupie wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy wypełnili co najmniej 1 dzień elektronicznego dziennika, co obejmowało 1281 chorych z 3 grup w badaniu (leczenie rozpoczęło po randomizacji 1305 chorych); w publikacji nie podano liczebności poszczególnych grup

Na poniższym wykresie zaprezentowano czas trwania porannej sztywności stawów, w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania.

**Rysunek 7.**

**Mediana czasu trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego [min]**



+ -  $p \leq 0,05$  dla porównania BAR vs ADA

\*\*\* -  $p < 0,001$  dla porównania BAR vs PLC lub ADA vs PLC

† - istotność statystyczna różnic BAR vs PLC lub BAR vs ADA na podstawie metody graficznej porównań wielokrotnych z przyjętym poziomem istotności testu  $\alpha = 0,05$

**3.9.4.2. Nasilenie porannej sztywności stawów w skali NRS**

Nasilenie porannej sztywności stawów oceniano na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników w skali NRS, której wartość 0 oznaczała brak sztywności stawów, a wartość 10 – najgorszą możliwą sztywność stawów.

Otrzymane wyniki wskazują, iż w grupie BAR+MTX nasilenie porannej sztywności stawów było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy ADA+MTX. Poprawę w analizowanego parametru stwierdzono już po 4 tygodniach leczenia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 21.**  
**Parametry oceniane przez chorego w skali NRS\***

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N**	Średnia (SD)^	N**		
Nasilenie porannej sztywności stawów w skali NRS (0-10)							
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	2,98 (b/d)	b/d	3,48 (b/d)	b/d	-0,50 (b/d)	TAK p $\leq$ 0,01
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

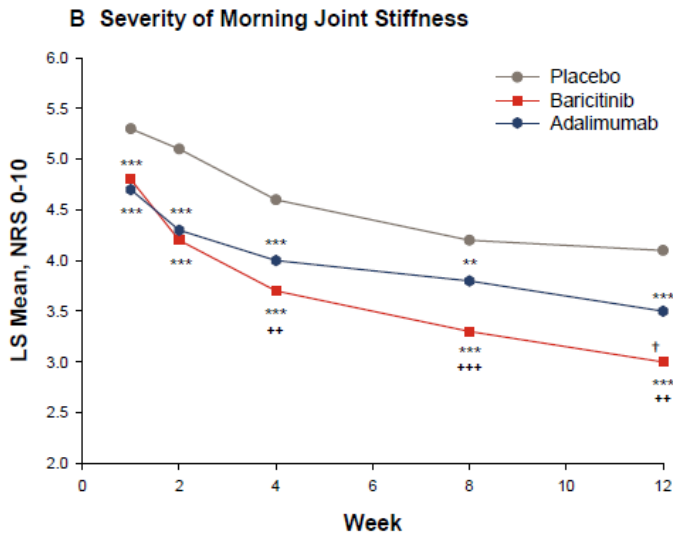
^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

\*dane odczytane z wykresu

\*\*parametry oceniane przez chorego, analizowano w grupie wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy wypełnili co najmniej 1 dzień elektronicznego dziennika, co obejmowało 1281 chorych z 3 grup w badaniu (leczenie rozpoczęło po randomizacji 1305 chorych); w publikacji nie podano liczebności poszczególnych grup

Na poniższym wykresie przedstawiono parametr oceniany przez chorego w skali NRS (nasilenie porannej sztywności stawów) w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania.

**Rysunek 8**  
**Nasilenie porannej sztywności stawów w ocenie chorego w skali NRS**



++ -  $p \leq 0,01$ ; +++ -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs ADA

\*\* -  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs PLC lub ADA vs PLC

† - istotność statystyczna różnic BAR vs PLC lub BAR vs ADA na podstawie metody graficznej porównań wielokrotnych z przyjętym poziomem istotności testu  $\alpha=0,05$

### 3.9.5. Ocena jakości życia

#### 3.9.5.1. Stopień niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI

Stopień niepełnosprawności w badaniu *RA-BEAM* oceniano na podstawie wskaźnika HAQ-DI. Uzyskanie istotnej klinicznie poprawy tego wskaźnika o  $\geq 0,22$  pkt po 52 tygodniach terapii stwierdzono u większości chorych, tj. u około 68% chorych w grupie BAR+MTX oraz u około 58% chorych w grupie ADA+MTX. Istotność kliniczną określono na podstawie częstości uzyskania minimalnej istotnej klinicznie zmiany na poziomie  $\geq 0,22$  oraz  $\geq 0,3$ , w 24. tygodniu względem wartości początkowych. W porównaniu z ADA+MTX różnice były istotne statystycznie.

Średnie zmiany tego wskaźnika względem wartości początkowych również wskazywały na znamiennej statystycznie poprawę sprawności chorych w grupie BAR+MTX względem grupy ADA+MTX. Różnice istotnie statystycznie BAR vs ADA obserwowano już w 12. tygodniu trwania badania.

Poszczególne wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 22.**

**Częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o <math>\geq 0,22</math> pkt (zmiana istotna klinicznie)</b>									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	363 (74,5)	487	234 (70,9)	330	1,20 (0,88; 1,64)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
	24 tyg.	353 (72,5)	487	211 (63,9)	330	1,49 (1,10; 2,01)	0,09 (0,02; 0,15)	12 (7; 50)	TAK $p \leq 0,05$
	52 tyg.	329 (67,6)	487	192 (58,2)	330	1,50 (1,12; 2,00)	0,09 (0,03; 0,16)	12 (7; 34)	TAK $p \leq 0,01$
<b>Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o <math>\geq 0,3</math> pkt (zmiana istotna klinicznie)</b>									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	331 (68,0)	487	210 (63,6)	330	1,21 (0,90; 1,63)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
	24 tyg.	325 (66,7)	487	197 (59,7)	330	1,35 (1,01; 1,81)	0,07 (0,003; 0,14)	15 (8; 334)	TAK $p \leq 0,05$
	52 tyg.	299 (61,4)	487	181 (54,8)	330	1,31 (0,99; 1,74)	0,07 (-0,004; 0,13)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

**Tabela 23.**  
**Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia <sup>^</sup> (SD)	N*	Średnia <sup>^</sup> (SD)	N*		
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych								
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.	Ogółem	-0,66 (0,59)	487	-0,56 (0,54)	330	-0,10 (-0,18; -0,02)	TAK p $\leq$ 0,01
	24 tyg.	Ogółem	-0,75 (0,65)	487	-0,63 (0,61)	330	-0,12 (-0,21; -0,03)	TAK p $\leq$ 0,01
	52 tyg.	Ogółem	-0,77 (0,66)	487	-0,66 (0,63)	330	-0,11 (-0,20; -0,02)	TAK p $\leq$ 0,01
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>GRADE: jakość danych – wysoka oraz [Redacted], waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

<sup>^</sup>wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

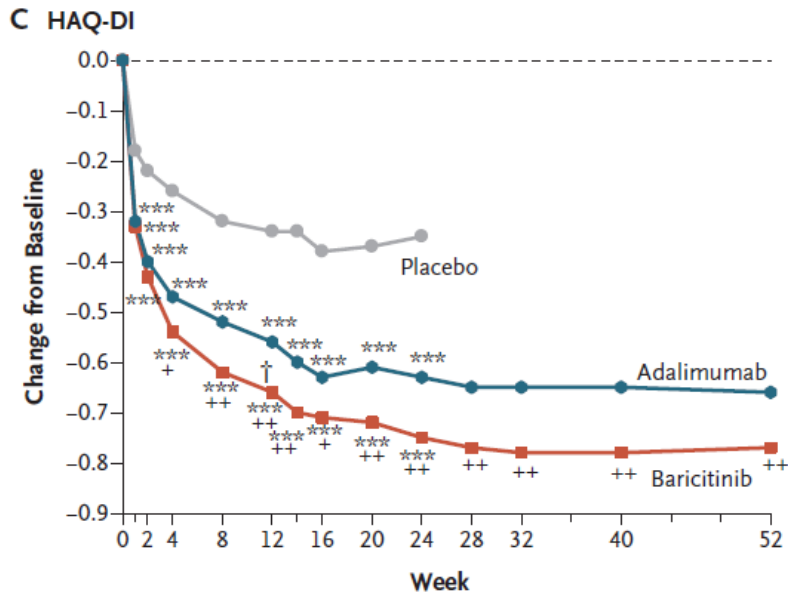
\*u chorych, u których zastosowano terapię ratunkową lub przedwcześnie utraconych z badania zastosowano analizę mLOCF, uwzględniającą dane z ostatniego dostępnego pomiaru przez przerwaniem leczenia lub terapię ratunkową; w 12 tygodniu okresu obserwacji dla chorych utraconych z badania z uwagi na zdarzenia niepożądane, zastosowano analizę mBOCF

---

Na poniższym wykresie zaprezentowano zmiany wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych, w czasie 52 tygodni trwania badania.

---

**Rysunek 9.**  
**Zmiana stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych**



+ -  $p \leq 0,05$ ; ++ -  $p \leq 0,01$  dla porównania BAR vs ADA

\*\*\* -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs PLC lub ADA vs PLC

† - istotność statystyczna różnic BAR vs PLC lub BAR vs ADA na podstawie metody graficznej porównań wielokrotnych z przyjętym poziomem istotności testu  $\alpha = 0,05$

### 3.9.5.2. Nasilenie zmęczenia w skali NRS

Nasilenie zmęczenia oceniano na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników w skali NRS, której wartość 0 oznaczała brak zmęczenia, a wartość 10 – najgorsze zmęczenie.

Otrzymane wyniki wskazują, iż w grupie BAR+MTX nasilenie uczucia zmęczenia było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy ADA+MTX, a poprawę stwierdzono już po 8 tygodniach leczenia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24.**  
**Parametry oceniane przez chorego w skali NRS\***

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N**	Średnia (SD)^	N**		
<b>Najgorsze uczucie zmęczenia w skali NRS (0-10)</b>							
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	3,59 (b/d)	b/d	3,90 (b/d)	b/d	-0,31 (b/d)	TAK $p \leq 0,05$
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

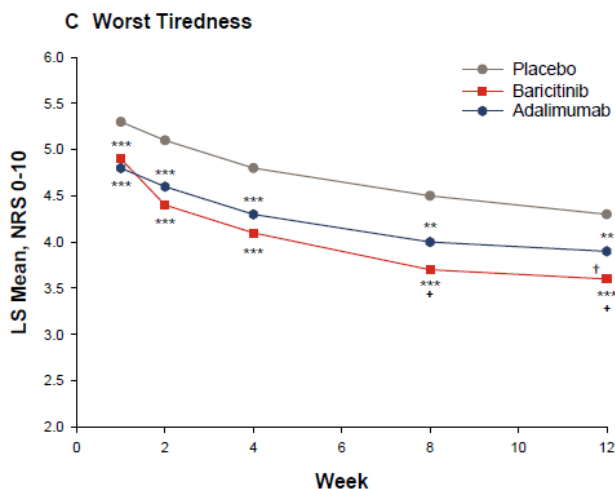
^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

\*dane odczytane z wykresu

\*\*parametry oceniane przez chorego, analizowano w grupie wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy wypełnili co najmniej 1 dzień elektronicznego dziennika, co obejmowało 1281 chorych z 3 grup w badaniu (leczenie rozpoczęło po randomizacji 1305 chorych); w publikacji nie podano liczebności poszczególnych grup

Na poniższym wykresie przedstawiono najgorsze uczucie zmęczenia oceniane przez chorego w skali NRS w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania.

**Rysunek 10.**  
**Najgorsze uczucie zmęczenia w ocenie chorego w skali NRS**



+ -  $p \leq 0,05$ ; ++ -  $p \leq 0,01$ ; +++ -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs ADA

\*\* -  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* -  $p \leq 0,001$  dla porównania BAR vs PLC lub ADA vs PLC

† - istotność statystyczna różnic BAR vs PLC lub BAR vs ADA na podstawie metody graficznej porównań wielokrotnych z przyjętym poziomem istotności testu  $\alpha = 0,05$

### 3.10. Ocena długookresowej skuteczności baricytynibu

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki badania *RA-BEYOND* (materiały konferencyjne *Smolen 2017*) zawierającego dane pozwalające na ocenę

---

długookresowej skuteczności stosowania baricytynibu w skojarzeniu z metotreksatem, u chorych, którzy zakończyli pełny cykl leczenia w ramach badania *RA-BEAM*.

Całkowity okres obserwacji badania *RA-BEYOND* wyniósł 96 tygodni. Uwzględniając czas trwania leczenia w ramach badania *RA-BEAM*, chorzy otrzymywali terapię BAR+MTX przez łączny czas 148 tygodni (około 3 lata). W badaniu *RA-BEYOND* zaprojektowano 5-letni okres obserwacji, dlatego w kolejnych latach należy się spodziewać wyników dla dłuższego okresu obserwacji (aktualny status badania: badanie niezakończone).

W badaniu *RA-BEYOND* ocenie poddano częstość uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie mierzonej w skalach: DAS28-CRP, SDAI i DAS28-OB oraz niepełnosprawności wg HAQ-DI,

Populację w badaniu stanowili wszyscy chorzy z populacji mITT z badania *RA-BEAM*, którzy nie otrzymali leczenia ratunkowego i kontynuowali leczenie w badaniu *RA-BEYOND* w niezmienionej dawce (N=381) oraz chorzy, którzy nie otrzymali leczenia ratunkowego i kontynuowali leczenie w niezmienionej dawce i zostali włączeni do badania *RA-BEYOND* na co najmniej 96 tygodni przed datą odcięcia zbierania danych, tj. 1 września 2016 roku (N=104).

Wyniki zaprezentowano poniżej.

### **3.10.1. Ocena odpowiedzi na leczenie i jakości życia**

Wyniki badania *RA-BEYOND* wskazują na utrzymywanie się na zbliżonym poziomie odpowiedzi na leczenie mierzonej wg różnych skal, u chorych poddanych terapii BAR+MTX w kilkuletnim okresie obserwacji (łącznie 148 tygodni) w porównaniu do wyników otrzymanych po zakończeniu badania *RA-BEAM* (52 tygodnie). Zaobserwowano także długo utrzymującą się poprawę jakości życia.

Niska aktywność choroby oceniana w skalach DAS28-CRP, SDAI oraz DAS28-OB utrzymywała się odpowiednio na poziomie około 65%, 70% oraz 38%. Klinicznie istotna poprawa w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI (ocena jakości życia) wynosiła około 77% po 96 tygodniach trwania badania *RA-BEYOND*.

Analiza podgrup w zależności od uzyskania odpowiedzi w pierwszych 52 tygodniach terapii wskazuje na niższy odsetek odpowiedzi na leczenie i niższą jakość życia w kolejnych tygodniach u chorych, którzy tej odpowiedzi nie uzyskali we wcześniejszym okresie leczenia.

---



Niemniej jednak wśród tych chorych, w dalszym ciągu istnieje wysoka szansa na skuteczne leczenie BAR+MTX (odsetek odpowiedzi w granicach 40%).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Częstość uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BAR+MTX		
			n (%)	N	
<b>Wynik w skali DAS28-CRP <math>\leq 3,2</math> pkt</b>					
<i>RA-BEAM</i> (Smolen 2017)	52 tyg.	Ogółem	268 (70,3)	381**	
	52 tyg.		68 (65,4)*	104	
<i>RA-BEYOND</i> (Smolen 2017)	48 tyg. LTE		64 (61,5)*	104	
	96 tyg. LTE		Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 52 tyg.^	52 (76,5)*	68*
			Chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie w 52 tyg.^	15 (41,7)*	36*
			<b>Wynik w skali SDAI <math>\leq 11</math> pkt</b>		
<i>RA-BEAM</i> (Smolen 2017)	12 tyg.	Ogółem	48 (46,2)	104	
	24 tyg.		59 (56,7)	104	
	52 tyg.		275 (72,2)	381**	
	52 tyg.		74 (71,2)	104	
<i>RA-BEYOND</i> (Smolen 2017)	48 tyg. LTE		77 (74,0)	104	
	96 tyg. LTE		73 (70,2)	104	
		Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 52 tyg.^	60 (81,1)	74	
		Chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie w 52 tyg.^	13 (43,3)	30	
<b>Wynik w skali DAS28-OB <math>\leq 3,2</math> pkt</b>					
<i>RA-BEAM</i> (Smolen 2017)	52 tyg.	Ogółem	189 (49,6)	381**	
	52 tyg.		44 (42,3)*	104	
<i>RA-BEYOND</i> (Smolen 2017)	48 tyg. LTE		41 (39,4)*	104	
	96 tyg. LTE		39 (37,5)*	104	
			Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 52 tyg.^	24 (54,5)*	44*
			Chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie w 52 tyg.^	17 (28,3)*	60*
<b>Poprawa wyniku w skali HAQ-DI o <math>\geq 0,22</math> pkt</b>					
<i>RA-BEAM</i> (Smolen 2017)	12 tyg.	Ogółem	80 (76,9)	104	
	24 tyg.		85 (81,7)	104	
	52 tyg.		326 (85,6)	381**	
	52 tyg.		86 (82,7)	104	

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BAR+MTX	
			n (%)	N
RA-BEYOND (Smolen 2017)	48 tyg. LTE		77 (74,0)	104
	96 tyg. LTE		80 (76,9)	104
		Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 52 tyg. <sup>^</sup>	73 (84,9)	86
		Chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie w 52 tyg. <sup>^^</sup>	7 (38,9)	18
<b>GRADE: jakość danych – średnia lub niska (dane odczytane z wykresów), waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*liczba chorych obliczona na podstawie wartości procentowych odczytanych z wykresu

\*\*wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli badanie RA-BEYOND (populacja mITT), którzy nie musieli spełniać kryterium uczestniczenia w tym badaniu przez co najmniej 96 tygodni przed datą odcięcia wyników

<sup>^</sup>chorzy, którzy rozpoczęli badanie RA-BEYOND, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w 52. tyg. badania RA-BEAM

<sup>^^</sup>chorzy, którzy rozpoczęli badanie RA-BEYOND, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie w 52. tyg. badania RA-BEAM

### 3.11. Ocena bezpieczeństwa baricytynibu względem adalimumabu

Oceny bezpieczeństwa baricytynibu podawanego w skojarzeniu z metotreksatem względem adalimumabu podawanego w skojarzeniu z metotreksatem dokonano na podstawie badania RA-BEAM, dla dwóch okresów obserwacji – 24 i 52 tygodni. Czas ekspozycji na lek wyrażony w pacjentolatach wynosił dla 24-tygodniowego okresu obserwacji odpowiednio 215,0 pacjentolat dla grupy BAR+MTX i 141,9 pacjentolat dla grupy ADA+MTX, a dla 52-tygodniowego okresu obserwacji: 430,7 pacjentolat dla grupy BAR+MTX oraz 274,9 pacjentolat dla grupy ADA+MTX.

Na podstawie dostępnych danych możliwa było ocena profilu bezpieczeństwa jedynie w szerszej populacji chorych – chorzy po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy csDMARDs. W grupie tej niepowodzenie terapii co najmniej 2 lekami csDMARDs stwierdzono u co najmniej połowy chorych, tj. u 50% w grupie badanej i u 54% w grupie kontrolnej.

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ wyniki badań laboratoryjnych.

Szczegółowe dane przedstawiono niżej w tabelach.

### 3.11.1. Zgony

W czasie 52 tygodni w badaniu *RA-BEAM* odnotowano 2 zgony (0,4%) w grupie przyjmującej baricytynib oraz 1 zgon (0,3%) w grupie przyjmującej adalimumab.

W grupie badanej pierwszy zgon związany był z zapaleniem płuc wymagającym hospitalizacji, które stwierdzono po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego przeprowadzonego po incydencie zawału mięśnia sercowego. Drugi zgon w tej grupie spowodowany był niewydolnością krążenia stwierdzoną w następstwie krwotoku z wrzodu dwunastnicy. Z kolei w grupie kontrolnej zgon wystąpił w konsekwencji ostrej niewydolności oddechowej związanej z zakażeniem protezy stawu kolanowego.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgony</b>								
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	52 tyg.*	2 (0,4)	487	1 (0,3)	330	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\* nie podano jednoznacznej informacji na temat długości okresu obserwacji dla oceny zgonów w badaniu, dlatego też przyjęto całkowity okres obserwacji w badaniu

### 3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u niewielkiego odsetka chorych zarówno w grupie BAR+MTX, jak i w grupie ADA+MTX: odpowiednio u 4,7% i 1,8% chorych w czasie 24 tygodni oraz u 7,8% i 3,9% chorych w czasie 52 tygodni obserwacji. Różnice między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem są istotne statystycznie.

W ocenie poszczególnych kategorii zaburzeń oraz pojedynczych ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie stwierdzono znamienych różnic między grupą badaną a kontrolną.

Do wystąpienia ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych, w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie doszło u 5 (1,0%) chorych w grupie BAR+MTX oraz u 2 (0,6%) chorych w grupie ADA+MTX. U chorych przyjmujących baricytynib odnotowano przypadki zapalenia tkanki łącznej, zakażeń wirusem *Herpes zoster*, zapalenia nędogłówni oraz zapalenia płuc. W grupie chorych przyjmujących adalimumab zaobserwowano przypadki infekcyjnego zapalenia stawów oraz rozsianej gruźlicy. W okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie zdarzenia z tej kategorii zostały zaobserwowane u 10 (2,1%) chorych z grupy BAR+MTX oraz 5 (1,5%) chorych z grupy ADA+MTX. W tym okresie u chorych w grupie badanej odnotowano dodatkowe przypadki zakażenia dróg moczowych, nietypowego zapalenia płuc, bakteriemii oraz martwiczego zapalenia powięzi. W grupie chorych przyjmujących adalimumab zaobserwowano dodatkowe przypadki infekcyjnego zapalenia pęcherzyka żółciowego, posocznicy wywołanej *Escherichia coli* oraz zapalenia płuc wywołanego *Pseudomonas aeruginosa*.

W ramach kategorii zaburzenia krwi i układu chłonnego odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane jedynie w grupie BAR+MTX, odpowiednio u 3 chorych (0,6%) w okresie 24 tygodni i 4 chorych (0,8%) w okresie 52 tygodni. Były to niedokrwistość, limfocytoza oraz neutropenia.

W 24-tygodniowym okresie obserwacji u 3 chorych (0,6%) w grupie BAR+MTX odnotowano zdarzenia z kategorii zaburzeń serca (niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego i bradykardia zatokowa). Podczas 52 tygodni obserwacji u 4 chorych (0,8%) w grupie badanej stwierdzono: zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca i bradykardię zatokową, zaś u 1 chorego (0,3%) w grupie kontrolnej (zawał mięśnia sercowego).

W obu grupach chorych wystąpiły ciężkie zdarzenia z kategorii zaburzeń naczyniowych. U 2 chorych (0,4%) z grupy BAR+MTX odnotowano zapaść krążeniową i zakrzepowe zapalenie żył, a u 1 chorego (0,3%) z grupy ADA+MTX niedociśnienie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia podczas pierwszych 24 tygodni obserwacji wystąpiły u 2 chorych (0,4%) z grupy BAR+MTX (POChP<sup>22</sup> i

---

<sup>22</sup> Przewlekła obturacyjna choroba płuc

---

śródmiażdżowa choroba płuc) oraz u 1 chorego (0,3%) z grupy ADA+MTX (POChP). W okresie 52 tygodni odnotowano ciężkie zdarzenia z tej kategorii u 4 chorych (0,8%) w grupie BAR+MTX (POChP, śródmiażdżowa choroba płuc, zapalenie płuc i zachłystowe zapalenie płuc), natomiast w grupie ADA+MTX u 2 chorych (0,6%) (POChP, ostra niewydolność oddechowa i zapalenie opłucnej).

Zaburzenia żołądka i jelit raportowano jedynie w grupie BAR+MTX. Podczas 24 tygodni obserwacji odnotowano zdarzenia niepożądane u 2 (0,4%) chorych – krwawienie z owrzodzenia dwunastnicy oraz choroba wrzodowa żołądka. Natomiast w 52-tygodniowym okresie obserwacji u 4 chorych (0,8%) z tej grupy, oprócz ww. zdarzeń, raportowano biegunkę i owrzodzenie jelita czczego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w czasie 24 tygodni badania raportowano wyłącznie u 1 chorego w grupie kontrolnej. Natomiast w 52-tygodniowym okresie obserwacji zdarzenia z tej kategorii wystąpiły u 2 chorych (0,4%) w grupie BAR+MTX i 2 chorych (0,3%) w grupie ADA+MTX. Zaobserwowanymi zdarzeniami były osteoporoza i reumatoidalne zapalenie stawów w grupie badanej oraz ból stawów i zapalenie kaletki maziowej w grupie kontrolnej.

W ramach urazów, zatruc i powikłań po zabiegach w grupie BAR+MTX w okresie 24 tygodni zaobserwowano przypadki ciężkiego złamania stawu skokowego, złamania szyjki kości udowej, złamania kości ramiennej i złamania kości łokciowej u 3 (0,6%) chorych, a w okresie 52 tygodni – złamania stawu skokowego, złamania szyjki kości udowej, złamania kości ramiennej, złamania kości łokciowej, złamania kości udowej i złamania kompresyjne kręgosłupa dotyczyły 5 (1,0%) chorych.

U chorych przyjmujących baricytynib odnotowano pojedyncze przypadki występowania ciężkich zdarzeń z kategorii nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy), zaburzeń psychicznych, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń układu rozrodczego i piersi oraz zaburzeń wyników badań diagnostycznych. Z kolei w grupie przyjmującej adalimumab odnotowano pojedyncze przypadki z kategorii zaburzeń w obrębie oka, zaburzeń nerek i dróg moczowych oraz procedur medycznych i chirurgicznych.

---

---

W żadnej z grup nie odnotowano ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania oraz ciężkich zaburzeń układu nerwowego.

W badaniu raportowano również ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowane zgodnie z protokołem jako zdarzenia prowadzące do trwałego przerwania stosowanej terapii. Odsetek chorych, u których stwierdzono tak zdefiniowane zdarzenia był nieznaczny i zbliżony w obu grupach – wynosił 2-3% po 24 tygodniach oraz blisko 4% po 52 tygodniach badania.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli (przedstawiono jedynie te dane dla których wyniki w publikacji przedstawiono w sposób jednoznaczny w obu grupach. Dla części zdarzeń niemożliwe było określenie liczby chorych, u których dane zdarzenie wystąpiło).

---

**Tabela 27.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>	23 (4,7)	487	6 (1,8)	330	2,68 (1,08; 6,65)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
	52 tyg.		38 (7,8)	487	13 (3,9)	330	2,06 (1,08; 3,94)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK
	24 tyg.	<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem *</b>	12 (2,5)	487	7 (2,1)	330	1,17 (0,45; 2,99)	0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.		18 (3,7)	487	12 (3,6)	330	1,02 (0,48; 2,14)	0,0006 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Ogółem</b>	5 (1,0)	487	2 (0,6)	330	1,70 (0,33; 8,82)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.		10 (2,1)	487	5 (1,5)	330	1,36 (0,46; 4,02)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Zakażenie</b>	5 (1,0)	487	2 (0,6)	330	1,70 (0,33; 8,82)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.		10 (2,1)	487	5 (1,5)	330	1,36 (0,46; 4,02)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Zapalenie tkanki łącznej</b>	2 (0,4)	487	0 (0,0)	330	5,36 (0,32; 90,55)	0,004 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		3 (0,6)	487	0 (0,0)	330	5,37 (0,53; 54,09)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Zakażenie dróg moczowych</b>	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		2 (0,4)	487	0 (0,0)	330	5,36 (0,32; 90,55)	0,004 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Zakażenie wirusem Herpes zoster</b>	2 (0,4)	487	0 (0,0)	330	5,36 (0,32; 90,55)	0,004 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		2 (0,4)	487	0 (0,0)	330	5,36 (0,32; 90,55)	0,004 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Zakażenie wirusem Herpes zoster*</b>	4 (0,8)	487	4 (1,2)	330	0,67 (0,17; 2,72)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		7 (1,4)	487	5 (1,5)	330	0,95 (0,30; 3,01)	-0,0008 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Atypowe zapalenie płuc*</b>	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	52 tyg.	<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych*</b>	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	24 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Ogółem</b>	2 (0,4)	487	0 (0,0)	330	5,36 (0,32; 90,55)	0,004 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		3 (0,6)	487	0 (0,0)	330	5,37 (0,53; 54,09)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Nowotwór złośliwy piersi*</b>	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Zaburzenia limfoproliferacji*</b>	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Rak kolczystokomórkowy skóry*</b>	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
52 tyg.	0 (0,0)		487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Ogółem</b>	3 (0,6)	487	0 (0,0)	330	5,37 (0,53; 54,09)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		4 (0,8)	487	0 (0,0)	330	5,39 (0,73; 39,83)	0,01 (-0,001; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Eozynofilia*</b>	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Trombocytoza*</b>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia immunologiczne</b>										
	24 tyg.	<b>Utajone zakażenie*</b>	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEAM (Taylor 2017)	52 tyg.	Reumatoidalne zapalenie stawów*	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.	Śródmiąższowa choroba płuc*	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Zespół lęku uogólnionego	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	24 tyg.	Zwłóknienie plamki żółtej	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	24 tyg.	Odwartwienie siatkówki	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem	3 (0,6)	487	0 (0,0)	330	5,37 (0,53; 54,09)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		4 (0,8)	487	1 (0,3)	330	2,72 (0,30; 24,49)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	NIE
			Zawał mięśnia sercowego	2 (0,4)	487	1 (0,3)	330	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem	2 (0,4)	487	1 (0,3)	330	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		2 (0,4)	487	1 (0,3)	330	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Niedociśnienie	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem	2 (0,4)	487	1 (0,3)	330	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		4 (0,8)	487	2 (0,6)	330	1,36 (0,25; 7,46)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Zapalenie nosogardzieli*	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem	2 (0,4)	487	0 (0,0)	330	5,36 (0,32; 90,55)	0,004 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		4 (0,8)	487	0 (0,0)	330	5,39 (0,73; 39,83)	0,01 (-0,001; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	Biegunka*	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Ogółem</b>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Polekowe uszkodzenie wątroby</b>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Ogółem</b>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Alergiczne zapalenie skóry</b>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Alergiczne zapalenie skóry*</b>	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Martwica skóry*</b>	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Pokrzywka*</b>	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Ogółem</b>	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	52 tyg.		2 (0,4)	487	2 (0,6)	330	0,68 (0,09; 4,83)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Ból stawów</b>	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Ogółem</b>	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Kamica nerkowa</b>	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Zakażenie dróg moczowych*</b>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Ogółem</b>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Krwawienie maciczne acykliczne (nieprawidłowe)</b>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Astenia*</b>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Nietolerancja leków*</b>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Ogółem</b>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	52 tyg.	Podwyższona aktywność AspAT <sup>23</sup>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Podwyższona aktywność AspAT*	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	24 tyg.	Podwyższona aktywność AIAT <sup>24</sup>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Podwyższona aktywność AIAT*	2 (0,4)	487	1 (0,3)	330	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		2 (0,4)	487	1 (0,3)	330	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Obecne DNA HBV*	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Podwyższona aktywność transaminaz*	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	24 tyg.	Zmniejszenie filtracji kłębuszkowej*	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Nieprawidłowe wyniki badań funkcji wątroby*	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Obniżona liczba limfocytów*	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

<sup>23</sup> ang. *aspartate aminotransferase* – aminotransferaza asparaginianowa

<sup>24</sup> ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem	3 (0,6)	487	1 (0,3)	330	2,04 (0,21; 19,69)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		5 (1,0)	487	1 (0,3)	330	3,41 (0,40; 29,35)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	Uraz stawu	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	24 tyg.	Ekspozycja na lek w czasie ciąży*	0 (0,0)	375 <sup>^</sup>	0 (0,0)	251 <sup>^</sup>	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	375 <sup>^</sup>	1 (0,4)	251 <sup>^</sup>	0,08 (0,002; 4,50)	-0,004 (-0,01; 0,006)	n/d	NIE
	24 tyg.	Ekspozycja matki na lek w czasie ciąży*	0 (0,0)	375 <sup>^</sup>	0 (0,0)	251 <sup>^</sup>	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	375 <sup>^</sup>	1 (0,4)	251 <sup>^</sup>	0,08 (0,002; 4,50)	-0,004 (-0,01; 0,006)	n/d	NIE
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	24 tyg.	Alloplastyka stawu kolanowego	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowane zgodnie z protokołem jako zdarzenia prowadzące do trwałego przerwania stosowanej terapii

<sup>^</sup>w przeliczeniu na liczbę N kobiet uczestniczących w badaniu

---

### 3.11.3. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *RA-BEAM* w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 71% w grupie BAR+MTX oraz 68% w grupie ADA+MTX. W okresie obserwacji trwającym 52 tygodnie, częstość ta wzrosła odpowiednio do 79% oraz 77%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami były zakażenia – zakażenia ogółem występowały w grupie badanej u 36% i u 48% chorych w okresie obserwacji wynoszącym kolejno 24 i 52 tyg., a w grupie kontrolnej u 33% i 44% chorych. Zdarzeniami występującymi z częstością  $>5\%$  były: zapalenie oskrzeli w grupie BAR+MTX (52 tyg.), zapalenie nosogardzieli w obu grupach (24 i 52 tyg.), zakażenie górnych dróg oddechowych w grupie BAR+MTX (52 tyg.), zapalenie gardła w grupie ADA+MTX (52 tyg.) oraz zakażenie dróg moczowych w obu grupach (52 tyg.).

Znamienną statystycznie przewagę ADA+MTX względem BAR+MTX (niższa częstość występowania zdarzeń) stwierdzono jedynie w odniesieniu do takich zdarzeń jak: grypa (częstość  $<5\%$ ), hipercholesterolemia (częstość  $<5\%$ ) oraz podwyższona aktywność izoenzymu kinazy fosfokreatynowej we krwi (częstość  $<5\%$ ).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 28.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>	347 (71,3)	487	224 (67,9)	330	1,17 (0,87; 1,59)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
	52 tyg.		384 (78,9)	487	253 (76,7)	330	1,13 (0,81; 1,59)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii<sup>^</sup></b>	24 (4,9)	487	7 (2,1)	330	2,39 (1,02; 5,62)	0,03 (0,003; 0,05)	33 (20; 333)	TAK
	52 tyg.		36 (7,4)	487	13 (3,9)	330	1,95 (1,02; 3,73)	0,03 (0,003; 0,07)	33 (14; 333)	TAK
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Zakażenia ogółem</b>	176 (36,1)	487	110 (33,3)	330	1,13 (0,84; 1,52)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
	52 tyg.		233 (47,8)	487	145 (43,9)	330	1,17 (0,88; 1,55)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Zapalenie oskrzeli</b>	19 (3,9)	487	8 (2,4)	330	1,63 (0,71; 3,78)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	52 tyg.		31 (6,4)	487	13 (3,9)	330	1,66 (0,85; 3,22)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Zapalenie tkanki łącznej</b>	8 (1,6)	487	2 (0,6)	330	2,74 (0,58; 12,98)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.		11 (2,3)	487	3 (0,9)	330	2,52 (0,70; 9,10)	0,01 (-0,003; 0,03)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Zakażenie wirusem Herpes zoster</b>	7 (1,4)	487	4 (1,2)	330	1,19 (0,35; 4,09)	0,002 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.		11 (2,3)	487	5 (1,5)	330	1,50 (0,52; 4,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Gruźlica</b>	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	<b>Ogółem</b>	2 (0,4)	487	0 (0,0)	330	5,36 (0,32; 90,55)	0,004 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		3 (0,6)	487	0 (0,0)	330	5,37 (0,53; 54,09)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	24 tyg.	Nowotwory złośliwe	2 (0,4)	487	0 (0,0)	330	5,36 (0,32; 90,55)	0,00 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		3 (0,6)	487	0 (0,0)	330	5,37 (0,53; 54,09)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Nowotwór złośliwy piersi	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Jasnokomórkowy rak nerki	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Nowotwór złośliwy jajnika	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Płaskonabłonkowy rak płuca	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	Rak kolczystokomórkowy skóry	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Niedokrwistość	18 (3,7)	487	4 (1,2)	330	3,13 (1,05; 9,33)	0,02 (0,004; 0,05)	50 (20; 250)	TAK
	52 tyg.		19 (3,9)	487	4 (1,2)	330	3,31 (1,12; 9,82)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Dyslipidemia	8 (1,6)	487	6 (1,8)	330	0,90 (0,31; 2,62)	-0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.		11 (2,3)	487	7 (2,1)	330	1,07 (0,41; 2,78)	0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ból głowy	14 (2,9)	487	13 (3,9)	330	0,72 (0,33; 1,56)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.		20 (4,1)	487	14 (4,2)	330	0,97 (0,48; 1,94)	-0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	24 tyg.	<b>Zawroty głowy (ang. dizziness)</b>	7 (1,4)	487	2 (0,6)	330	2,39 (0,49; 11,59)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.		10 (2,1)	487	2 (0,6)	330	3,44 (0,75; 15,79)	0,01 (-0,0007; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	9 (1,8)	487	11 (3,3)	330	0,55 (0,22; 1,33)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		12 (2,5)	487	16 (4,8)	330	0,50 (0,23; 1,06)	-0,02 (-0,05; 0,003)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe*</b>	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		2 (0,4)	487	1 (0,3)	330	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	37 (7,6)	487	34 (10,3)	330	0,72 (0,44; 1,17)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		59 (12,1)	487	48 (14,5)	330	0,81 (0,54; 1,22)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	15 (3,1)	487	13 (3,9)	330	0,77 (0,36; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.		27 (5,5)	487	16 (4,8)	330	1,15 (0,61; 2,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Grypa</b>	12 (2,5)	487	5 (1,5)	330	1,64 (0,57; 4,71)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.		22 (4,5)	487	6 (1,8)	330	2,55 (1,02; 6,37)	0,03 (0,004; 0,05)	33 (20; 250)	TAK
	24 tyg.	<b>Zapalenie gardła</b>	12 (2,5)	487	12 (3,6)	330	0,67 (0,30; 1,51)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		16 (3,3)	487	18 (5,5)	330	0,59 (0,30; 1,17)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	<b>Kaszel</b>	7 (1,4)	487	7 (2,1)	330	0,67 (0,23; 1,94)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		13 (2,7)	487	12 (3,6)	330	0,73 (0,33; 1,61)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	<b>Biegunka</b>	11 (2,3)	487	8 (2,4)	330	0,93 (0,37; 2,34)	-0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.		15 (3,1)	487	12 (3,6)	330	0,84 (0,39; 1,82)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	24 tyg.	Nudności	14 (2,9)	487	9 (2,7)	330	1,06 (0,45; 2,47)	0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.		15 (3,1)	487	12 (3,6)	330	0,84 (0,39; 1,82)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	Dyspepsja	9 (1,8)	487	8 (1,4)	330	0,76 (0,29; 1,98)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		13 (2,7)	487	10 (3,0)	330	0,88 (0,38; 2,03)	-0,004 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	Nieżyt żołądka i jelit	5 (1,0)	487	3 (0,9)	330	1,13 (0,27; 4,76)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		13 (2,7)	487	6 (1,8)	330	1,48 (0,56; 3,94)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	24 tyg.	Ból w nadbrzuszu	7 (1,4)	487	6 (1,8)	330	0,79 (0,26; 2,36)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		10 (2,1)	487	7 (2,1)	330	0,97 (0,36; 2,57)	-0,0007 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Hipercholesterolemia	15 (3,1)	487	2 (0,6)	330	5,21 (1,18; 22,94)	0,02 (0,01; 0,04)	50 (25; 100)	TAK
	52 tyg.		19 (3,9)	487	4 (1,2)	330	3,31 (1,12; 9,82)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
	24 tyg.	Hiperlipidemia	10 (2,1)	487	3 (0,9)	330	2,29 (0,62; 8,37)	0,01 (-0,005; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.		12 (2,5)	487	5 (1,5)	330	1,64 (0,57; 4,71)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zaburzenia wątroby prowadzące do całkowitego przerwania terapii	3 (0,6)	487	2 (0,6)	330	1,02 (0,17; 6,12)	0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ból pleców	9 (1,8)	487	10 (3,0)	330	0,60 (0,24; 1,50)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		18 (3,7)	487	13 (3,9)	330	0,94 (0,45; 1,94)	-0,002 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	Ból stawów	7 (1,4)	487	3 (0,9)	330	1,59 (0,41; 6,19)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	52 tyg.		10 (2,1)	487	4 (1,2)	330	1,71 (0,53; 5,49)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Zakażenie dróg moczowych	21 (4,3)	487	13 (3,9)	330	1,10 (0,54; 2,23)	0,004 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.		33 (6,8)	487	18 (5,5)	330	1,26 (0,70; 2,28)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Podwyższona aktywność AIAT	9 (1,8)	487	9 (2,7)	330	0,67 (0,26; 1,71)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		13 (2,7)	487	10 (3,0)	330	0,88 (0,38; 2,03)	-0,004 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	Podwyższona aktywność AspAT	7 (1,4)	487	6 (1,8)	330	0,79 (0,26; 2,36)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.		10 (2,1)	487	6 (1,8)	330	1,13 (0,41; 3,15)	0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	Podwyższona aktywność izoenzymu kinazy fosfokreatynowej we krwi	13 (2,7)	487	2 (0,6)	330	4,50 (1,01; 20,06)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (25; 250)	TAK
	52 tyg.		13 (2,7)	487	4 (1,2)	330	2,24 (0,72; 6,92)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i zaburzenia po zabiegach</b>										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Kontuzja	6 (1,2)	487	2 (0,6)	330	2,05 (0,41; 10,20)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.		11 (2,3)	487	5 (1,5)	330	1,50 (0,52; 4,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe definiowano w badaniu jako zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego lub udar uznane przez niezależną komisję

### 3.11.4. Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniu *RA-BEAM* stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Znamienne częściej u chorych w grupie BAR+MTX raportowano obniżone stężenie hemoglobiny czy też limfocytów, objawiające się częstszym występowaniem niedokrwistości I stopnia oraz limfocytopenii I i II stopnia (wyłącznie w 52-tygodniowym okresie obserwacji).

W grupie BAR+MTX istotnie częściej niż w grupie ADA+MTX stwierdzano podwyższoną aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK, ang. *creatine phosphokinase*) I i II stopnia, trombocytozę (po 52 tygodniach trwania badania) oraz podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL<sup>25</sup>.

Nie raportowano natomiast różnic w występowaniu nieprawidłowości w wynikach dotyczących liczby neutrofilii (ryzyko neutropenii), aktywności AIAT, stężenia kreatyniny oraz cholesterolu frakcji HDL<sup>26</sup>.

Większość obserwowanych przypadków wzrostu aktywności AIAT miało charakter przejściowy, a żadne podwyższenie aktywności drugiego stopnia lub wyższego nie było skorelowane ze wzrostem stężenia bilirubiny.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**  
**Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych**

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Obniżone stężenie hemoglobiny (niedokrwistość) u chorych w grupie ryzyka</b>									
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	101 (32,4)	312*	36 (16,7)	215*	2,38 (1,55; 3,66)	0,16 (0,08; 0,23)	6 (4; 12)	TAK
	52 tyg.	115 (36,8)	312*	42 (19,5)	215*	2,40 (1,60; 3,62)	0,17 (0,10; 0,25)	5 (4; 10)	TAK

<sup>25</sup> ang. *low-density lipoprotein* – lipoproteiny niskiej gęstości

<sup>26</sup> ang. *high-density lipoprotein* – lipoproteiny wysokiej gęstości

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Niedokrwistość I stopnia (stężenie hemoglobiny pomiędzy <math>\geq 10</math> a <math>&lt; 12</math> g/dl u kobiet lub <math>&lt; 13,5</math> g/dl u mężczyzn)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	102 (20,9)	487	43 (13,0)	330	1,77 (1,20; 2,61)	0,08 (0,03; 0,13)	12 (7; 33)	TAK
	52 tyg.	114 (23,4)	487	48 (14,5)	330	1,80 (1,24; 2,60)	0,09 (0,04; 0,14)	11 (7; 25)	TAK
<b>Niedokrwistość II stopnia (stężenie hemoglobiny pomiędzy <math>\geq 8</math> a <math>&lt; 10</math> g/dl)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	24 (4,9)	487	12 (3,6)	330	1,37 (0,68; 2,79)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	52 tyg.	32 (6,6)	487	14 (4,2)	330	1,59 (0,83; 3,02)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<b>Niedokrwistość III stopnia (stężenie hemoglobiny pomiędzy <math>\geq 6,5</math> a <math>&lt; 8</math> g/dl)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	52 tyg.	0 (0,0)	487	1 (0,3)	330	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
<b>Niedokrwistość IV stopnia (stężenie hemoglobiny <math>&lt; 6,5</math> g/dl)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.	1 (0,2)	487	0 (0,0)	330	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<b>Obniżona liczba neutrofilii (neutropenia) u chorych w grupie ryzyka</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	47 (10,4)	452*	38 (11,5)	330*	0,89 (0,57; 1,40)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.	58 (12,4)	468*	43 (13,0)	330*	0,94 (0,62; 1,44)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
<b>Neutropenia I stopnia (liczba neutrofilii pomiędzy <math>\geq 1500/m^3</math> a <math>&lt; 2000/m^3</math>)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	39 (8,0)	487	31 (9,4)	330	0,84 (0,51; 1,38)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.	47 (9,7)	487	31 (9,4)	330	1,03 (0,64; 1,66)	0,003 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<b>Neutropenia II stopnia (liczba neutrofilii pomiędzy <math>\geq 1000/m^3</math> a <math>&lt; 1500/m^3</math>)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	14 (2,9)	487	11 (3,3)	330	0,86 (0,38; 1,91)	-0,005 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	17 (3,5)	487	16 (4,8)	330	0,71 (0,35; 1,43)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
<b>Neutropenia III stopnia (liczba neutrofilii pomiędzy <math>\geq 500/m^3</math> a <math>&lt; 1000/m^3</math>)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	2 (0,4)	487	0 (0,0)	330	5,36 (0,32; 90,55)	0,004 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	52 tyg.	3 (0,6)	487	0 (0,0)	330	5,37 (0,53; 54,09)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
Obniżona liczba limfocytów (limfocytopenia) u chorych w grupie ryzyka									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	41 (9,4)	436*	18 (5,5)	327*	1,78 (1,00; 3,16)	0,04 (0,002; 0,08)	25 (12; 500)	TAK
	52 tyg.	63 (14,4)	438*	23 (7,0)	327*	2,22 (1,35; 3,66)	0,07 (0,03; 0,12)	14 (8; 33)	TAK
Limfocytopenia I stopnia (liczba limfocytów pomiędzy $\geq 800/m^3$ a $< 1100/m^3$ )									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	59 (12,1)	487	27 (8,2)	330	1,55 (0,96; 2,50)	0,04 (-0,002; 0,08)	n/d	NIE
	52 tyg.	78 (16,0)	487	28 (8,5)	330	2,06 (1,30; 3,25)	0,08 (0,03; 0,12)	12 (8; 33)	TAK
Limfocytopenia II stopnia (liczba limfocytów pomiędzy $\geq 500/m^3$ a $< 800/m^3$ )									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	27 (5,5)	487	12 (3,6)	330	1,56 (0,78; 3,12)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
	52 tyg.	47 (9,7)	487	17 (5,2)	330	1,97 (1,11; 3,49)	0,04 (0,01; 0,08)	25 (12; 100)	TAK
Limfocytopenia III stopnia (liczba limfocytów pomiędzy $\geq 200/m^3$ a $< 500/m^3$ )									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	4 (0,8)	487	1 (0,3)	330	2,72 (0,30; 24,49)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	6 (1,2)	487	1 (0,3)	330	4,10 (0,49; 34,25)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE
Liczba płytek krwi $> 600\ 000/m^3$ (trombocytoza)									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	10 (2,1)	487	3 (0,9)	330	2,29 (0,62; 8,37)	0,01 (-0,005; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.	13 (2,7)	487	3 (0,9)	330	2,99 (0,85; 10,57)	0,02 ( $< 0,00001$ ; 0,04)	50 (25; $> 100\ 000$ )	TAK
Podwyższona aktywność AIAT u chorych w grupie ryzyka									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	120 (27,4)	438*	70 (23,5)	298*	1,23 (0,87; 1,73)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
	52 tyg.	146 (33,3)	438*	88 (29,5)	298*	1,19 (0,87; 1,64)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
Podwyższona aktywność AIAT pomiędzy $> GGN^{27}$ a $\leq 2,5 \times GGN$ (stopień I)									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	106 (21,8)	487	63 (19,1)	330	1,18 (0,83; 1,67)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE

<sup>27</sup> górna granica normy

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	52 tyg.	127 (26,1)	487	81 (24,5)	330	1,08 (0,79; 1,50)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
Podwyższona aktywność AIAT pomiędzy $>2,5 \times \text{GGN}$ a $\leq 5 \times \text{GGN}$ (stopień II)									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	12 (2,5)	487	11 (3,3)	330	0,73 (0,32; 1,68)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	21 (4,3)	487	12 (3,6)	330	1,19 (0,58; 2,46)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Podwyższona aktywność AIAT pomiędzy $>5 \times \text{GGN}$ a $\leq 20 \times \text{GGN}$ (stopień III)									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	3 (0,6)	487	3 (0,9)	330	0,68 (0,14; 3,37)	-0,003 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.	4 (0,8)	487	3 (0,9)	330	0,90 (0,20; 4,06)	-0,0009 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Podwyższone stężenie kreatyniny u chorych w grupie ryzyka									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	11 (2,4)	458*	6 (1,8)	330*	1,33 (0,49; 3,63)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.	14 (3,1)	458*	7 (2,1)	330*	1,45 (0,58; 3,65)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Podwyższone stężenie kreatyniny pomiędzy $> \text{GGN}$ a $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (stopień I)									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	11 (2,3)	487	5 (1,5)	330	1,50 (0,52; 4,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	52 tyg.	14 (2,9)	487	5 (1,5)	330	1,92 (0,69; 5,39)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Podwyższone stężenie kreatyniny pomiędzy $>1,5 \times \text{GGN}$ a $\leq 3 \times \text{GGN}$ (stopień II)									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	0 (0,0)	487	2 (0,6)	330	0,08 (0,005; 1,42)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n/d	NIE
	52 tyg.	0 (0,0)	487	3 (0,9)	330	0,08 (0,008; 0,84)	-0,01 (-0,02; 0,002)	n/d	NIE
Podwyższone stężenie kreatyniny pomiędzy $>3 \times \text{GGN}$ a $\leq 6 \times \text{GGN}$ (stopień III)									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.	0 (0,0)	487	0 (0,0)	330	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Podwyższona aktywność izoenzymu kinazy fosfokreatynowej (CPK) u chorych w grupie ryzyka									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	171 (38,4)	445*	41 (12,5)	328*	4,37 (2,99; 6,38)	0,26 (0,20; 0,32)	3 (3; 5)	TAK
	52 tyg.	213 (47,4)	449*	51 (15,5)	329*	4,92 (3,46; 6,99)	0,32 (0,26; 0,38)	3 (2; 3)	TAK
Podwyższona aktywność CPK pomiędzy $> \text{GGN}$ a $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ (stopień I)									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	160 (32,9)	487	38 (11,5)	330	3,76 (2,55; 5,54)	0,21 (0,16; 0,27)	4 (3; 6)	TAK



Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	52 tyg.	188 (38,6)	487	45 (13,6)	330	3,98 (2,77; 5,73)	0,25 (0,19; 0,31)	4 (3; 5)	TAK
<b>Podwyższona aktywność CPK pomiędzy <math>&gt;2,5 \times \text{GGN}</math> a <math>\leq 5 \times \text{GGN}</math> (stopień II)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	16 (3,3)	487	1 (0,3)	330	11,18 (1,47; 84,69)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
	52 tyg.	30 (6,2)	487	4 (1,2)	330	5,35 (1,87; 15,33)	0,05 (0,03; 0,07)	20 (14; 33)	TAK
<b>Podwyższona aktywność CPK pomiędzy <math>&gt;5 \times \text{GGN}</math> a <math>\leq 10 \times \text{GGN}</math> (stopień III)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	1 (0,2)	487	1 (0,3)	330	0,68 (0,04; 10,86)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.	2 (0,4)	487	1 (0,3)	330	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Podwyższona aktywność CPK <math>&gt;10 \times \text{GGN}</math> (stopień IV)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	2 (0,4)	487	1 (0,3)	330	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.	2 (0,4)	487	1 (0,3)	330	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych w grupie ryzyka</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	154 (46,4)	332*	61 (26,9)	227*	2,35 (1,64; 3,39)	0,20 (0,12; 0,27)	5 (3; 8)	TAK
	52 tyg.	172 (51,3)	335*	74 (32,6)	227*	2,18 (1,54; 3,10)	0,19 (0,11; 0,27)	5 (3; 9)	TAK
<b>Stężenie cholesterolu frakcji LDL pomiędzy <math>\geq 100</math> a <math>&lt;130</math> mg/dl (bliskie prawidłowemu)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	65 (13,3)	487	48 (14,5)	330	0,90 (0,61; 1,35)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
	52 tyg.	72 (14,8)	487	51 (15,4)	330	0,95 (0,64; 1,40)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
<b>Stężenie cholesterolu frakcji LDL pomiędzy <math>\geq 130</math> a <math>&lt;160</math> mg/dl (graniczne)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	107 (22,0)	487	54 (16,4)	330	1,44 (1,00; 2,07)	0,06 (0,002; 0,11)	16 (9; 500)	TAK
	52 tyg.	116 (23,8)	487	63 (19,1)	330	1,33 (0,94; 1,87)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
<b>Stężenie cholesterolu frakcji LDL pomiędzy <math>\geq 160</math> a <math>&lt;190</math> mg/dl (wysokie)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	78 (16,0)^	487	23 (7,0)^	330	2,55 (1,56; 4,15)	0,09 (0,05; 0,13)	11 (7; 20)	TAK
	52 tyg.	84 (17,2)^	487	33 (10,0)^	330	1,88 (1,22; 2,88)	0,07 (0,03; 0,12)	14 (8; 33)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Stężenie cholesterolu frakcji LDL <math>\geq 190</math> mg/dl (bardzo wysokie)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	41 (8,4) <sup>^</sup>	487	13 (3,9)	330	2,24 (1,18; 4,25)	0,04 (0,01; 0,08)	25 (12; 100)	TAK
	52 tyg.	50 (10,3) <sup>^</sup>	487	16 (4,8)	330	2,25 (1,26; 4,02)	0,05 (0,02; 0,09)	20 (11; 50)	TAK
<b>Obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL u chorych w grupie ryzyka</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	13 (3,4)	382*	15 (4,9)	307*	0,69 (0,32; 1,46)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	52 tyg.	17 (4,4)	386*	20 (6,5)	307*	0,66 (0,34; 1,29)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
<b>Stężenie cholesterolu frakcji HDL pomiędzy <math>\geq 40</math> a <math>&lt; 60</math> mg/dl (prawidłowe)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	24 (4,9)	487	28 (8,5)	330	0,56 (0,32; 0,98)	-0,04 (-0,07; 0,0001)	n/d	NIE
	52 tyg.	37 (7,6)	487	36 (10,9) <sup>^</sup>	330	0,67 (0,41; 1,09)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
<b>Stężenie cholesterolu frakcji HDL <math>&lt; 40</math> mg/dl (niskie)</b>									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	13 (2,7)	487	15 (4,5)	330	0,58 (0,27; 1,23)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
	52 tyg.	17 (3,5)	487	20 (6,1) <sup>^</sup>	330	0,56 (0,29; 1,09)	-0,03 (-0,06; 0,005)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*jako N w badaniu podano populację objętą ryzykiem danego zdarzenia. Podane odsetki, u których wystąpiło zdarzenie uniemożliwiają przyjęcie jednej wartości N. W związku z tym przyjęto podejście konserwatywne i podano najmniejsze N w przypadku grupy BAR+MTX oraz największe N w przypadku grupy ADA+MTX, jednocześnie przyjmując założenie, że N dla 24 tygodniowego okresu obserwacji nie powinno być większy od N dla 52 tygodniowego okresu obserwacji

<sup>^</sup>wartości procentowe na podstawie przedstawionych w publikacji liczby n zdarzeń nieznacznie odbiegały (o około 1%) od wartości procentowych przeliczonych przez analityków na N chorych

W stosunku do większości ocenianych parametrów laboratoryjnych stwierdzono istotne statystycznie różnice między porównywanymi grupami analizując zmiany tych parametrów względem wartości początkowych, co odnosi się bezpośrednio do wyżej opisanych istotnych różnic w ocenie częstości występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych.

W związku z obserwowanymi zmianami parametrów, wyniki laboratoryjne uzyskane po 24 i 52 tygodniach leczenia również wskazywały na znamienne różnice między grupami. Dotyczyły one wszystkich ocenianych parametrów z wyjątkiem liczby neutrofilii.

Na podstawie uzyskanych danych dotyczących stężenia cholesterolu frakcji LDL i HDL we krwi, obliczono ich stosunek, który w 52. tygodniu badania wynosił 1,96 w grupie BAR+MTX

oraz 1,89 w grupie ADA+MTX. Według danych literaturowych [20] zalecane wartości wynoszą  $<3,0$  dla mężczyzn oraz  $<2,5$  dla kobiet, co oznacza, że w obu grupach stosunek frakcji LDL do HDL był prawidłowy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 30.**  
**Zmiana wartości wyników badań laboratoryjnych względem wartości początkowych**

Badanie	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia* (SD)^	N	Średnia* (SD)^	N		
<b>Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych [g/dl]</b>							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	0,09 (1,10)	487	0,53 (1,09)	330	-0,44 (-0,59; -0,29)	TAK
	52 tyg.	0,19 (1,10)	487	0,64 (1,09)	330	-0,45 (-0,60; -0,30)	TAK
<b>Zmiana liczby neutrofilii względem wartości początkowych [liczba komórek/mm<sup>3</sup>]</b>							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	-1 040 (1 986,13)	487	-1 400 (1 998,25)	330	360,00 (81,44; 638,56)	TAK
	52 tyg.	-1 230 (1 986,13)	487	-1 500 (1 998,25)	330	270,00 (-8,56; 548,56)	NIE
<b>Zmiana liczby limfocytów względem wartości początkowych [liczba komórek/mm<sup>3</sup>]</b>							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	20 (662,04)	487	330 (726,64)	330	-310,00 (-408,00; -212,00)	TAK
	52 tyg.	-30 (662,04)	487	370 (726,64)	330	-400,00 (-498,00; -302,00)	TAK
<b>Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowych [liczba komórek/mm<sup>3</sup>]</b>							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	9 000 (66 204,23)	487	-43 000 (54 497,71)	330	52000,00 (43684,58; 60315,42)	TAK
	52 tyg.	13 000 (66 204,23)	487	-36 000 (72 663,61)	330	49000,00 (39200,18; 58799,82)	TAK
<b>Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych [IU/l]</b>							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	5,9 (19,86)	487	5,3 (19,98)	330	0,60 (-2,19; 3,39)	NIE
	52 tyg.	5,5 (15,45)	487	2,9 (16,35)	330	2,60 (0,37; 4,83)	TAK
<b>Zmiana stężenia kreatyniny względem wartości początkowych [mg/dl]</b>							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	0,071 (0,11)	487	0,039 (0,11)	330	0,03 (0,02; 0,05)	TAK
	52 tyg.	0,086 (0,11)	487	0,048 (0,13)	330	0,04 (0,02; 0,06)	TAK
<b>Zmiana aktywności CPK względem wartości początkowych [IU/l]</b>							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	54 (66,20)	487	22 (72,66)	330	32,00 (22,20; 41,80)	TAK
	52 tyg.	67 (88,27)	487	18 (109,0)	330	49,00 (34,87; 63,13)	TAK
<b>Zmiana stężenia cholesterolu frakcji LDL względem wartości początkowych [mg/dl]</b>							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	16 (22,07)	487	7 (18,17)	330	9,00 (6,23; 11,77)	TAK
	52 tyg.	18 (22,07)	487	8 (36,33)	330	10,00 (5,62; 14,38)	TAK

Badanie	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia* (SD)^	N	Średnia* (SD)^	N		
Zmiana stężenia cholesterolu frakcji HDL względem wartości początkowych [mg/dl]							
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	9,5 (13,24)	487	4,8 (12,72)	330	4,70 (2,89; 6,51)	TAK
	52 tyg.	8,0 (13,24)	487	3,6 (14,53)	330	4,40 (2,44; 6,36)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

^wartości SD przeliczone na podstawie podanych w publikacji wartość SE

**Tabela 31.**  
**Wyniki badań laboratoryjnych**

Badanie	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Stężenie hemoglobiny [g/dl]							
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	12,7 (1,3)	487	13,1 (1,5)	330	-0,40 (-0,60; -0,20)	TAK
	52 tyg.	12,8 (1,3)	487	13,2 (1,4)	330	-0,40 (-0,59; -0,21)	TAK
Liczba neutrofilii [ $10^3$ komórek/ $\mu$ l]							
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	5,0 (2,0)	487	4,7 (2,3)	330	0,30 (-0,01; 0,61)	NIE
	52 tyg.	4,9 (2,0)	487	4,7 (2,0)	330	0,20 (-0,08; 0,48)	NIE
Liczba limfocytów [ $10^3$ komórek/ $\mu$ l]							
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	1,8 (0,7)	487	2,1 (0,9)	330	-0,30 (-0,42; -0,18)	TAK
	52 tyg.	1,8 (0,8)	487	2,2 (0,9)	330	-0,40 (-0,52; -0,28)	TAK
Liczba płytek krwi [ $10^3$ komórek/ $\mu$ l]							
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	309 (82)	487	256 (67)	330	53,00 (42,74; 63,26)	TAK
	52 tyg.	311 (84)	487	265 (77)	330	46,00 (34,83; 57,17)	TAK
Aktywność AIAT [IU/l]							
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	26,1 (18,6)	487	25,9 (22,4)	330	0,20 (-2,73; 3,13)	NIE
	52 tyg.	25,9 (15,2)	487	23,7 (11,9)	330	2,20 (0,34; 4,06)	TAK
Stężenie kreatyniny [mg/dl]							
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	0,719 (0,181)	487	0,693 (0,178)	330	0,03 (0,001; 0,05)	TAK
	52 tyg.	0,735 (0,176)	487	0,704 (0,179)	330	0,03 (0,01; 0,06)	TAK
Aktywność CPK [IU/l]							
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	125 (70)	487	93 (78)	330	32,00 (21,54; 42,46)	TAK
	52 tyg.	140 (101)	487	91 (57)	330	49,00 (38,12; 59,88)	TAK
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]							
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	132 (38)	487	123 (36)	330	9,00 (3,85; 14,15)	TAK
	52 tyg.	134 (38)	487	122 (34)	330	12,00 (7,02; 16,98)	TAK

Badanie	OBS	BAR+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	69,6 (19,5)	487	65,2 (20,3)	330	4,40 (1,61; 7,19)	TAK
	52 tyg.	68,5 (19,2)	487	64,6 (19,3)	330	3,90 (1,21; 6,59)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

### 3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Olumiant® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2016 [40], ze szczególnym uwzględnieniem chorych uprzednio leczonych.

Baricytynib uznaje się za lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. W badaniach klinicznych wykazano, iż jego stosowanie wiąże się z uzyskaniem utrzymującej się odpowiedzi na leczenie, jak również wykazano jego wyższą kliniczną nad adalimumabem w ocenie takich punktów końcowych jak uzyskanie niskiej aktywności choroby czy zmniejszenie uczucia zmęczenia. BAR w skojarzeniu z MTX stanowił skuteczną opcję terapeutyczną w prewencji uszkodzenia stawów. Istotnie wyższą skuteczność BAR wykazano w ocenie częstości uzyskania remisji / niskiej aktywności choroby zarówno względem ADA+MTX, jak i PLC+MTX.

Warto zwrócić uwagę na niezaspokojone potrzeby chorych na RZS w odniesieniu do leków o innowacyjnym mechanizmie działania, które poprawiają jakość życia chorych w przypadku nieskuteczności powszechnie obecnie stosowanych leków DMARDs (w tym leków biologicznych). Podnoszona jest również potrzeba dostępności do nowych leków podawanych doustnie, co znacznie zwiększa wygodę chorych, a także umożliwia leczenie przy braku możliwości podaży parenteralnej leków biologicznych.

Biorąc pod uwagę chorych po niepowodzeniu terapii csDMARDs, uwzględnić warto również fakt braku dostępności do skutecznych leków biologicznych podawanych w formie doustnej. Leki z grupy bDMARDs, stanowiące alternatywę dla BAR, wiążą się z wyższym ryzykiem występowania reakcji w miejscu infuzji, a także z ryzykiem wytworzenia przeciwciał.

---

Stosowanie BAR może wiązać się z nieco wyższym ryzykiem wystąpienia półpaśca u chorych, zwłaszcza na terenach endemicznych dla nosicieli tego wirusa (Azja Południowo-Wschodnia, Japonia). Jednakże biorąc pod uwagę terapie alternatywne, podawanie leków biologicznych może z drugiej strony zwiększać ryzyko występowania gruźlicy (inhibitory TNF-alfa), czy też postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (rytuksymab). Należy pamiętać, że odpowiednie monitorowanie chorych zmniejsza potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

W związku z wyższym ryzykiem hipercholesterolemii u chorych leczonych BAR względem ADA, istotnym jest stałe monitorowanie chorego. Nie stwierdzono natomiast zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych, incydentów sercowo-naczyniowych u chorych stosujących BAR. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na możliwe zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka, warto jednak pamiętać, iż produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaków (zgodnie z danymi zawartymi w *ChPL Olumiant*® dostępne dane kliniczne są niewystarczające do oceny potencjalnej zachorowalności na nowotwory po ekspozycji na baricytynib). Przy czym trzeba zaznaczyć, że niezależnie od stosowanego leczenia częstość występowania chłoniaków jest zwiększona u chorych z RZS.

BAR może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem. Szczególną uwagę zaleca się zwrócić na podawanie leczenia skojarzonego razem z innymi csDMARDs tj. azatiopryna, takrolimus lub cyklosporyna.

Z uwagi na mechanizm działania, stosowanie BAR może skutkować zwiększoną częstością występowania zakażeń lub neutropenii. Częstotliwość i nasilenie zakażeń u chorych leczonych BAR jest podobne jak w innych alternatywnych formach terapii. W porównaniu z dostępnymi bDMARDs, okres półtrwania BAR jest stosunkowo krótki, co sprawia, że w przypadku rozpoznania zakażenia przerwanie terapii pozwala na szybsze wyleczenie. Z kolei zalecane w *ChPL Olumiant*® rutynowe monitorowanie neutropenii prowadzi do zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia u chorych.

Raportowane zaburzenia czynności wątroby mają głównie charakter przejściowy i uznaje się, że występują z podobnym nasileniem jak w przypadku stosowania innych terapii alternatywnych. Również w tym przypadku istotne jest monitorowanie chorych.

---

---

**Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Olumiant® oceniono jako korzystny.**

### **3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant®;*
- ⊗ *EMA 2017a oraz EMA 2017b;*
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

#### **3.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL**

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Olumiant®*.

##### **3.13.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności**

###### **Zakażenia**

Stosowanie baricytynibu w porównaniu z placebo wiąże się ze zwiększoną częstością występowania zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych. W porównaniu z monoterapią BAR, stosowanie w skojarzeniu z MTX u chorych uprzednio nieleczonych skutkowało zwiększeniem częstości występowania zakażeń. Przed wdrożeniem terapii baricytynibem u chorych z czynnymi, przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami należy rozważyć ryzyko i korzyści płynące z takiego leczenia. W przypadku wystąpienia zakażenia należy uważnie monitorować stan chorego i tymczasowo przerwać stosowanie BAR jeśli chory nie odpowiada na standardowe leczenie. Nie należy wznowiać terapii BAR do czasu ustąpienia zakażenia.

###### **Gruźlica**

Przed rozpoczęciem terapii BAR należy sprawdzić, czy chory nie ma gruźlicy. Nie należy go podawać chorym z czynną gruźlicą. U chorych z uprzednio nieleczonym, utajonym

---



---

zakażeniem prątkami gruźlicy należy rozważyć terapię przeciwgruźliczą przed rozpoczęciem leczenia BAR.

### Zmiany w obrazie morfologicznym krwi

Wartości bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC, ang. *absolute neutrophil count*) poniżej  $1 \times 10^9$  komórek/l, bezwzględnej liczby limfocytów (ALC, ang. *absolute lymphocyte count*) poniżej  $0,5 \times 10^9$  komórek/l i stężenia hemoglobiny poniżej 8 g/dl odnotowano u mniej niż 1% chorych w badaniach klinicznych. Nie należy rozpoczynać terapii lub należy ją tymczasowo przerwać, jeśli podczas leczenia odnotowany zostanie poziom ANC  $< 1 \times 10^9$  komórek/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  komórek/l lub hemoglobiny  $< 8$  g/dl.

U chorych w wieku podeszłym z reumatoidalnym zapaleniem stawów istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia limfocytozy. W rzadkich przypadkach zgłaszano wystąpienie zaburzeń limfoproliferacyjnych.

### Reaktywacja zakażeń wirusowych

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki reaktywacji zakażeń wirusowych, w tym zakażeń wirusami *Herpes* (np. wirusa ospy wietrznej i półpaśca, wirusa opryszczki). Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca zgłaszano częściej u chorych w wieku 65 lat i starszych, którzy wcześniej leczeni byli zarówno biologicznymi jak i csDMARDs. Jeśli u chorego rozwinie się półpasiec, terapia baricytynibem powinna zostać czasowo wstrzymana do czasu ustąpienia choroby.

Przed rozpoczęciem leczenia BAR należy przeprowadzić zgodne z klinicznymi wytycznymi badania przesiewowe pod kątem wirusowego zapalenia wątroby. Chorzy z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV, ang. *Hepatitis B Virus*) lub C (HCV, ang. *Hepatitis C Virus*) zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykazano obecność przeciwciał przeciwko HCV, ale nie wykazano obecności kwasów rybonukleinowych (RNA, ang. *ribonucleic acid*) tego wirusa, zostali dopuszczeni do udziału w badaniach. Chorzy z obecnymi przeciwciałami przeciw antygenom powierzchniowym i rdzeniowym HBV, ale bez antygeny powierzchniowego HBV, również zostali dopuszczeni do udziału w badaniach. Tacy chorzy powinni być monitorowani pod kątem ekspresji kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA, ang. *deoxyribonucleic acid*) HBV. W przypadku jego wykrycia należy skonsultować się z hepatologiem w celu ustalenia, czy uzasadnione jest przerwanie terapii.

---



---

## Szczepienie

Brak jest dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki żywe lub inaktywowane u chorych otrzymujących baricytynib. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas terapii produktem leczniczym Olumiant® lub tuż przed jej rozpoczęciem. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia BAR rozważane jest zaszczepienie przeciwko ospie wietrznej i półpaścowi, należy postępować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi szczepienia chorych na RZS.

## Lipidy

U chorych leczonych baricytynibem zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie wartości stężeń lipidów we krwi w porównaniu z placebo. Po zastosowaniu statyn wartości stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do poziomu poprzedzającego terapię. Profil lipidowy powinien zostać oceniony około 12 tygodni po rozpoczęciu terapii BAR. Późniejsze postępowanie w stosunku do chorych powinno być zgodne z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii. Nie został określony związek pomiędzy podwyższeniem stężenia lipidów a częstością rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

## Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych co najmniej 5- i 10-krotne przekroczenie górnej granicy normy AIAT i AspAT zaobserwowano u mniej niż 1% chorych. Stosowanie BAR w skojarzeniu z metotreksatem u chorych uprzednio nieleczonych skutkowało zwiększeniem częstości podwyższenia aktywności aminotransferaz wątrobowych w porównaniu z monoterapią baricytynibem. W przypadku zaobserwowania zwiększonej aktywności AIAT lub AspAT i podejrzenia uszkodzenia wątroby należy przerwać terapię BAR do czasu wykluczenia tej diagnozy.

## Nowotwory

U chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaków. Dostępne dane kliniczne są

---

niewystarczające do oceny potencjalnej zachorowalności na nowotwory po ekspozycji na baricytynib. Trwają obecnie prace nad oceną bezpieczeństwa wieloletniego stosowania BAR.

### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

U chorych przyjmujących baricytynib zgłaszano przypadki zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Należy zachować ostrożność stosując BAR u chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, takimi jak podeszły wiek, otyłość, zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w wywiadzie lub u chorych poddawanych zabiegowi chirurgicznemu i unieruchomionych. W przypadku wystąpienia objawów klinicznych zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, należy tymczasowo przerwać stosowanie produktu Olumiant®, pilnie zbadać chorego i wdrożyć odpowiednie leczenie.

### Badania laboratoryjne

W poniższej tabeli przedstawiono parametry laboratoryjne, które należy monitorować podczas terapii BAR.

**Tabela 32.**  
**Parametry laboratoryjne i wskazówki dotyczące monitorowania leczenia BAR**

Parametr laboratoryjny	Działanie	Wskazówki dotyczące monitorowania
Profil lipidowy	Należy postępować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.	Profil lipidowy powinien zostać oceniony około 12 tygodni po rozpoczęciu terapii, a później zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)	Leczenie należy przerwać, jeśli wartość ANC zmniejszy się poniżej $1 \times 10^9$ komórek/l; można je wznowić, gdy poziom ANC zwiększy się powyżej tej wartości	Przed rozpoczęciem leczenia i po nim, zgodnie z rutynową opieką nad chorym
Bezwzględna liczba limfocytów (ALC)	Leczenie należy przerwać, jeśli wartość ALC zmniejszy się poniżej $0,5 \times 10^9$ komórek/l; można je wznowić, gdy poziom ALC zwiększy się powyżej tej wartości	
Hemoglobina	Leczenie należy przerwać, jeśli stężenie hemoglobiny zmniejszy się poniżej 8 g/dl; można je wznowić, gdy jej stężenie zwiększy się powyżej tej wartości	
Aminotransferazy wątrobowe	Leczenie należy tymczasowo przerwać w przypadku podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Olumiant®* [38]

---

## Immunosupresyjne produkty lecznicze

Nie zaleca się kojarzenia z biologicznymi DMARDs lub innymi inhibitorami kinaz janusowych, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka skumulowanego działania immunosupresyjnego. Liczba danych dotyczących stosowania BAR z produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym (np. z azatiopryną, takrolimusem, cyklosporyną) jest ograniczona, dlatego takie skojarzenia należy stosować ostrożnie.

## Kobiety w wieku rozrodczym, ciąża i karmienie piersią

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiec ciąży i kontynuować jej stosowanie przez co najmniej 1 tydzień od zakończenia otrzymywania terapii baricytynibem. Jeśli osoba chora zajdzie w ciążę w czasie terapii produktem leczniczym Olumiant®, rodzice powinni zostać poinformowani o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Z uwagi na potencjalną możliwość przenikania BAR do mleka, zaleca się podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać leczenie BAR, po rozpatrzeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka i korzyści wynikających z leczenia dla matki.

### 3.13.1.2. Częstość występowania zdarzeń / działań niepożądanych

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u  $\geq 2\%$  chorych otrzymujących baricytynib w monoterapii lub w skojarzeniu z csDMARDs, należało zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (33,6%), zakażenia górnych dróg oddechowych (14,7%) i nudności (2,8%). Do zakażeń zaobserwowanych w trakcie leczenia należały też zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca.

W badaniach klinicznych dotyczących RZS baricytynib otrzymywało łącznie 3464 chorych, co przekłada się na 4214 pacjentolat ekspozycji na lek. 2166 z tych chorych przyjmowało BAR przez przynajmniej rok. W celu oceny bezpieczeństwa produktu Olumiant® w porównaniu z placebo, w okresie 16 tygodni po rozpoczęciu leczenia, zebrano dane z sześciu badań kontrolowanych placebo (997 chorych otrzymywało produkt w dawce 4 mg raz na dobę i 1070 chorych otrzymywało placebo).

W poniższym zestawieniu działania niepożądane wymienione zostały zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są

---

uszeregowane w zależności od częstości występowania w następujących kategoriach: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) oraz niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 33.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Olumiant®**

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Półpasiec, opryszczka**, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zakażenia dróg moczowych	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytoza $>600 \times 10^9$ komórek/l	Często
	Neutropenia $< 1 \times 10^9$ komórek/l	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia#	Bardzo często
	Hipertriglicerydemia	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność AlAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ (górną granicą normy)	Często
	Zwiększona aktywność AspAT $\geq 3 \times \text{GGN}$	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Przyrost masy ciała, zwiększona aktywność CPK $> 5 \times \text{GGN}$	Niezbyt często

\*termin zbiorczy (ostre zapalenie zatok, zapalenie nagłośni, zapalenie krtani, zapalenie gardła i nosa, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, zapalenie nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie tchawicy, zakażenie górnych dróg oddechowych)

\*\*termin zbiorczy (wyprysk opryszczkowy, opryszczka, zakażenie oka wirusem opryszczki, opryszczka wargowa)

#obejmuje zmiany wykryte w czasie badań laboratoryjnych

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Olumiant®* [38]

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Nudności

W badaniach z udziałem chorych uprzednio nieleczonych częstość występowania nudności w ciągu 52 tygodni była większa w przypadku terapii skojarzonej MTX+BAR (9,3%) niż w przypadku monoterapii MTX (6,2%) i monoterapii BAR (4,4%). Nudności najczęściej pojawiały się w ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia.

---

## Zakażenia

W badaniach kontrolowanych, trwających do 16 tygodni, częstość występowania wszystkich zakażeń (liczba chorych z  $\geq 1$  zdarzeniem na 100 pacjentolat) wynosiła 101 w przypadku baricytynibu, w porównaniu z 83 w grupie placebo. W większości zakażenia te miały przebieg łagodny do umiarkowanego. W badaniach obejmujących obie dawki w ciągu 16 tygodni zakażenia wystąpiły u 31,9%, 28,8% i 24,1% chorych otrzymujących odpowiednio 4 mg, 2 mg i placebo. Częstość zgłaszania działań niepożądanych, związanych z zakażeniami w przypadku stosowania BAR, w porównaniu z placebo wynosiła: zakażenia górnych dróg oddechowych (14,7% vs 11,7%), zakażenia dróg moczowych (3,4% vs 2,7%), nieżyt żołądka i jelit (1,6% vs 0,8%), opryszczka (1,8% vs 0,7%), i półpasiec (1,4% vs 0,4%). W badaniach z udziałem chorych uprzednio nieleczonych częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych w ciągu 52 tygodni była większa w przypadku terapii skojarzonej BAR+MTX (26,0%) niż w przypadku monoterapii MTX (22,9%) lub BAR (22,0%). Częstość występowania ciężkich zakażeń w przypadku produktu leczniczego Olumiant® (1,1%) była zbliżona do częstości w grupie placebo (1,2%). W przypadku BAR najpowszechniejszymi ciężkimi zakażeniami były półpasiec i zapalenie tkanki łącznej. Częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie podczas długotrwałej ekspozycji na lek. Łączna częstość występowania ciężkich zakażeń w czasie badań klinicznych wyniosła 3,2 na 100 pacjentolat.

## Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach kontrolowanych trzykrotne i większe przekroczenie górnej granicy normy AIAT i AspAT w czasie 16 tygodni zaobserwowano odpowiednio u 1,4% i 0,8% chorych otrzymujących BAR oraz u 1,0% i 0,8% chorych otrzymujących placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych miało charakter bezobjawowy i przejściowy.

U chorych uprzednio nieleczonych skojarzenie BAR z potencjalnie hepatotoksycznymi produktami leczniczymi, takimi jak MTX, skutkowało zwiększeniem częstości występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz. Trzykrotne i większe przekroczenie górnej granicy normy aktywności AIAT i AspAT w czasie 52 tygodni występowało częściej w przypadku terapii skojarzonej BAR+MTX (7,5% i 3,8%) niż w przypadku każdego z tych leków stosowanego w monoterapii (odpowiednio 2,9% i 0,5% oraz 1,9% i 1,3%).

---

Schemat i częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT/AspAT były stabilne w czasie, w tym podczas przedłużenia badania.

### Zwiększone stężenie lipidów

Leczenie baricytynibem było związane z zależnym od dawki zwiększeniem stężenia lipidów, w tym cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, cholesterolu frakcji LDL i frakcji HDL. Nie odnotowano zmian w stosunku LDL/HDL. Stężenie lipidów podnosiło się w ciągu 12 tygodni, a następnie utrzymywało na stabilnym poziomie, wyższym niż na początku terapii, również w czasie długotrwałego przedłużenia badania. W kontrolowanych badaniach w okresie 16 tygodni obserwowano następującą częstość występowania zdarzeń w przypadku stosowania BAR w porównaniu z placebo:

- ⊗ cholesterol całkowity  $\geq 5,17$  mmol/l: odpowiednio 49,1% i 15,8%;
- ⊗ cholesterol frakcji LDL  $\geq 3,36$  mmol/l: odpowiednio 33,6% i 10,3%;
- ⊗ cholesterol frakcji HDL  $\geq 1,55$  mmol/l: odpowiednio 42,7% i 13,8%;
- ⊗ triglicerydy  $\geq 5,65$  mmol/l: odpowiednio 0,4% i 0,5%.

W badaniach obejmujących obie dawki zaobserwowano zależność od dawki w przypadku cholesterolu całkowitego, którego stężenie osiągnęło wartość  $\geq 5,17$  mmol/l u 48,8%, 34,7% i 17,8% chorych otrzymujących odpowiednio 4 mg, 2 mg i placebo przez okres do 16 tygodni.

Po zastosowaniu statyn wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL zmniejszyły do wartości poprzedzającej terapię.

### Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

W badaniach kontrolowanych zwiększenie aktywności CPK w czasie 16 tygodni było zgłaszane często. Istotny wzrost (ponad pięciokrotne przekroczenie normy) zaobserwowano u 0,8% chorych otrzymujących baricytynib i u 0,3% chorych otrzymujących placebo. W przypadku CPK zaobserwowano zależność od dawki – po 16 tygodniach jej aktywność przekroczyła normę przynajmniej pięciokrotnie u 1,5%, 0,8% i 0,6% chorych otrzymujących odpowiednio 4 mg, 2 mg i placebo. W większości przypadków stan ten był przejściowy i nie wymagał przerwania leczenia. W badaniach klinicznych nie odnotowano potwierdzonych przypadków rabdomiolizy (zespół zmian klinicznych i biochemicznych rozwijających się wskutek uszkodzenia i rozpadu mięśni szkieletowych). Aktywność fosfokinazy kreatynowej



---

zwiększyło się po 4 tygodniach, a następnie utrzymywało się na stabilnym poziomie, wyższym niż na początku terapii, również w czasie długotrwałego przedłużenia badania.

### **Neutropenia**

W badaniach kontrolowanych do 16. tygodnia zmniejszenie liczby neutrofilów poniżej  $1 \times 10^9$  komórek/l odnotowano u 0,3% chorych otrzymujących baricytynib i u 0% chorych otrzymujących placebo. Nie wykryto wyraźnego związku między zmniejszeniem liczby neutrofilów a występowaniem ciężkich zakażeń. Jednakże w badaniach klinicznych w odpowiedzi na zmniejszenie ANC  $< 1 \times 10^9$  komórek/l leczenie było przerywane. Schemat i częstość występowania obniżenia liczby neutrofilów, która utrzymywała się na poziomie niższym niż na początku terapii, były stabilne w czasie, w tym podczas długoterminowego przedłużenia badania.

### **Trombocytoza**

W badaniach kontrolowanych zwiększenie liczby płytek krwi powyżej  $600 \times 10^9$  komórek/l odnotowano u 2,0% chorych otrzymujących BAR w dawce 4 mg i u 1,1% chorych otrzymujących placebo przez okres do 16 tygodni. Nie zaobserwowano związku między zwiększeniem liczby płytek krwi a zdarzeniami niepożądanymi związanymi z płytkami krwi. Schemat i częstość występowania zwiększonej liczby płytek krwi, która utrzymywała się na poziomie wyższym niż na początku terapii, były stabilne w czasie, w tym podczas długoterminowego przedłużenia badania.

## **3.13.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez EMA**

W dwóch dokumentach z 2017 roku odnalezionych na stronie EMA zamieszczono informację, że stosowanie baricytynibu u chorych na RZS potencjalnie może być związane z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych. W związku z tym zalecono dodanie do planu zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*) oraz *ChPL Olumiant®* zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej jako ważnych potencjalnych zdarzeń niepożądanych.

Powyższa informacja została zamieszczona w najnowszym, dostępnym dokumencie *ChPL Olumiant®*.

---

### 3.13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych BAR, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Dane te zbierano do czerwca 2017 roku [39]. 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 koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Tabela 34.

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych baricytynibem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2	Zapalenie płuc, niezbyt żołądkowo-jelitowy
Zaburzenia serca	2	Dusznicza bolesna, arytmia

Zgłaszano zdarzenia niepożądane z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń serca.

## 4. Ograniczenia

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

- ⊗ w ramach niniejszego raportu przeprowadzono porównanie z jednym z wybranych komparatorów (adalimumab). Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących BAR względem CTP, ETA, GOL, INF czy TCZ. Zgodnie z przyjętymi założeniami, nie podjęto próby wykonania porównań pośrednich względem tych leków, jak również nie wykonano metaanaliz sieciowej. Jak szczegółowo opisano w rozdziale 3.4.1, metaanaliza ta wiązałaby się ze znacznymi ograniczeniami, natomiast wykonanie porównania bezpośredniego z adalimumabem umożliwia spełnienie warunku koniecznego do prawidłowego przeprowadzania analizy HTA (Zgodnie z



treścią Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań [25] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [29]) – tj. porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną będąc jednocześnie wiarygodnym źródłem informacji;

- ⊕ odnalezione badania kliniczne dla BAR dotyczyły populacji chorych po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku z grupy csDMARDs. Wnioskowane wskazanie natomiast obejmuje węższą grupę chorych, tj. chorych po niepowodzeniu  $\geq 2$  leków csDMARDs, którzy w badaniu RA-BEAM stanowili 50,1% chorych w grupie BAR+MTX oraz 53,6% chorych w grupie ADA+MTX. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dane dotyczące długookresowej skuteczności BAR także dostępne były wyłącznie dla szerszej grupy chorych (populacja wyjściowa z badania RA-BEAM);

- ⊕ do badania RA-BEAM włączano chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby. Chorzy z wysoką aktywnością, tj. populacja docelowa, stanowili zdecydowaną większość (około 75%), dlatego też uznać należy iż nie stanowi to znaczącego ograniczenia interpretacji przedstawionych wyników dla chorych ogółem, w szczególności biorąc pod uwagę średni wynik w skali DAS28-CRP wynoszący w momencie rozpoczęcia badania 5,8 pkt (SD: 0,9). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED];











- 
- ⊗ nie odnaleziono badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Still'a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń;
  - ⊗ w badaniu *RA-BEAM* wszyscy chorych uprzednio stosowali MTX przez okres co najmniej 3 miesięcy, nie odnaleziono informacji przez jak długi czas chorzy stosowali inne leki csDMARDs. Wskazanie refundacyjne dla BAR w ramach wnioskowanego Programu lekowego obejmuje wcześniejsze stosowanie leków csDMARDs, z których każdy podawany był przez  $\geq 4$  miesiące w monoterapii lub terapii skojarzonej;
  - ⊗ część chorych w badaniu *RA-BEAM* stosowało inne terapie dodatkowe, tj. hydroksychlorochinę, SSZ, chlorochinę czy bucylaminę. Jednakże odsetek ten był stosunkowo niewielki (15,2% w grupie BAR+MTX oraz 16,1% w grupie ADA+MTX), dlatego też uznano że nie powinien istotnie wpływać na otrzymane wyniki leczenia, a z uwagi na fakt, iż terapie te były podawano zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, przyjęto, że nie wpływa to na uzyskane wyniki porównania grup względem siebie;
  - ⊗ w badaniu *RA-BEAM* około 4% chorych otrzymywało BAR w dawce 2 mg/dobę;
  - ⊗ nie odnaleziono wyników dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa BAR dla podgrupy chorych po niepowodzeniu  $\geq 2$  leków csDMARDs. Analiza bezpieczeństwa została zaprezentowana wyłącznie na podstawie wyników na szerszej populacji chorych (pełna populacja z badania *RA-BEAM*);
  - ⊗ część danych pochodziło z materiałów nieopublikowanych, dodatkowo część wyników zostało odczytanych z wykresów, co stanowiło ograniczenie metodologiczne w niniejszej analizie;
  - ⊗ nie odnaleziono badań obserwacyjnych, umożliwiających ocenę praktyczną skuteczności i bezpieczeństwa stosowania baricytynibu w populacji docelowej.
-

---

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BAR w skojarzeniu z MTX względem jednego z wybranych komparatorów, tj. ADA podawanego w skojarzeniu z MTX w populacji docelowej, na podstawie wyników wysokiej jakości randomizowanego badania klinicznego *RA-BEAM*.

Analiza główna w niniejszym raporcie została zaprezentowana w oparciu o wyniki dla szerszej populacji chorych – chorzy na RZS po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku z grupy csDMARDs. 

W niniejszym raporcie przedstawiono wszystkie wyniki z badania *RA-BEAM* dla okresu obserwacji równego 12, 24 i 52 tygodnie. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR. Ocena skuteczności leczenia w ramach obecnego Programu lekowego B.33 dokonywana jest natomiast w skalach DAS28 oraz SDAI po 6 miesiącach, które również oceniano w badaniu. Warto podkreślić, że uzyskane w badaniu *RA-BEAM* wyniki skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie w 24. tygodniu, zarówno dla skal DAS28, SDAI, jak i dla ACR50 są spójne, co pozwala wnioskować o porównywalnej użyteczności wszystkich analizowanych narzędzi w ocenie odpowiedzi na terapię.

### Podsumowanie oceny skuteczności

#### BAR+MTX vs ADA+MTX

Porównanie bezpośrednie BAR+MTX względem ADA+MTX przedstawiono na podstawie jednego badania eksperymentalnego (badanie *RA-BEAM*). Liczebność ocenianych grup była

---

---

wysoka (wynosiła odpowiednio 487 i 330 chorych), a całkowity okres obserwacji wynosił 52 tygodnie.

Analizując wyniki z powyższego badania stwierdzono, iż **BAR+MTX jest skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu chorych na RZS i wykazuje istotnie wyższą skuteczność względem ADA+MTX.**

Analiza zmiany aktywności choroby (w tym uzyskanie remisji choroby) względem wartości początkowych wykazała znamienne statystycznie większą redukcję aktywności choroby u chorych leczonych BAR+MTX w porównaniu z ADA+MTX (ocena w skalach DAS28-CRP, DAS28-OB., SDAI i CDAI). Różnice istotne statystycznie obserwowano już po 12 tygodniach leczenia i zwiększały się wraz z czasem trwania terapii (do 52 tygodni), utrzymując istotną przewagę interwencji badanej względem komparatora. [REDAKTED]

[REDAKTED] Aktywność choroby oceniano także w skali VAS. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, iż w grupie badanej w większym stopniu redukcji uległa aktywność choroby, a różnice między grupami były istotne statystycznie we wszystkich analizowanych punktach czasowych, zarówno w ocenie wykonywanej przez badaczy, jak i przez chorego.

Powyższe wyniki potwierdzone zostały wynikami pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. częstość występowania odpowiedzi wg ACR20 w 12. tygodniu trwania badania (70% vs 61%). W 12. tygodniu badania znamienne statycznie przewagę raportowano również w ocenie odpowiedzi wg ACR50 oraz ACR70. W 52. tygodniu badania odpowiedź wg ACR20 pozostawała na podobnym poziomie (70% vs 62%), wykazując utrzymującą się istotną statystycznie przewagę BAR+MTX. Częstość raportowanej odpowiedzi wg ACR50 i ACR70 wynosiła po 52 tygodniach odpowiednio 56% i 37% w grupie badanej oraz 47% i 31% w grupie kontrolnej.

Ocena zmiany średnich wartości wskaźników ostrej fazy wykazała, iż w grupie badanej zmiana wskaźnika CRP uległa znamienne statystycznie większej redukcji względem grupy kontrolnej.

---

---

Ocena progresji radiologicznej nie wykazała istotnych różnic między porównywanymi grupami – w obu nie stwierdzono nowych istotnych uszkodzeń stawów.

Natężenie bólu oceniano w skalach VAS i NRS i wykazano znamienne przewagę BAR+MTX nad ADA+MTX w redukcji bólu.

Czas trwania porannej sztywności stawów był znamienne statystycznie krótszy u chorych leczonych BAR+MTX względem terapii ADA+MTX. Ponadto, otrzymane wyniki wskazują, iż w grupie badanej nasilenie porannej sztywności stawów było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej.

Jakość życia analizowano w oparciu o ocenę stopnia niepełnosprawności oraz nasilenie uczucia zmęczenia. Stopień niepełnosprawności oceniano na podstawie wskaźnika HAQ-DI. Uzyskanie istotnej klinicznie poprawy tego wskaźnika o  $\geq 0,22$  pkt po 52 tygodniach terapii stwierdzono u większości chorych, tj. u około 68% chorych w grupie BAR+MTX oraz u około 58% chorych w grupie ADA+MTX. Istotność kliniczną określono na podstawie częstości uzyskania minimalnej istotnej klinicznie zmiany na poziomie  $\geq 0,22$  oraz  $\geq 0,3$ , w 24. tygodniu względem wartości początkowych. W porównaniu z ADA+MTX różnice były istotne statystycznie. Ponadto, otrzymane wyniki wskazują, iż w grupie badanej nasilenie uczucia zmęczenia było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej.

Różnice istotnie statystycznie BAR vs ADA w ocenie niepełnosprawności (zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych), czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów, bólu stawów i nasilenia uczucia zmęczenia obserwowano już w 12. tygodniu trwania badania. Poprawę stwierdzono już po 2 tygodniach terapii w ocenie najgorszego uczucia bolesności stawów, po 4 tygodniach w ocenie nasilenia porannej sztywności stawów oraz po 8 tygodniach w ocenie najgorszego uczucia zmęczenia. Ponadto, baricytynib względem adalimumabu wykazywał istotną statystyczną przewagę w ocenie składowej kryteriów ACR dotyczącej oceny bólu, podczas każdej wizyty kontrolnej chorego w czasie 52 tygodni trwania badania.

### **Długookresowa ocena skuteczności BAR+MTX**

Na podstawie badania *RA-BEYOND* możliwe było przeprowadzenie długookresowej oceny skuteczności BAR+MTX stosowanego pierwotnie u chorych w ramach badania *RA-BEAM*. Otrzymane wyniki wskazują na **utrzymywanie się na zbliżonym poziomie odpowiedzi na**

---

---

**leczenie oraz poprawy jakości życia, u chorych poddanych terapii BAR+MTX w ramach badania RA-BEAM (52 tygodnie) w porównaniu z kilkuletnim okresem obserwacji (łącznie 148 tygodni w badaniu RA-BEYOND).** Niska aktywność choroby oceniana w skalach DAS28-CRP, SDAI oraz DAS28-OB utrzymywała się odpowiednio u około 65%, 70% oraz 38% chorych. Klinicznie istotna poprawa w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI (ocena jakości życia) wynosiła około 77% po 96 tygodniach trwania badania RA-BEYOND.

Warto zaznaczyć, iż wyniki z tego badania dotyczą pośredniego okresu obserwacji (96 tygodni przedłużenia badania, tj. 148 tygodni całkowitego czasu podawania leku), a w najbliższych latach planowane jest opublikowanie wyników pozwalających na ocenę stosowania wnioskowanej interwencji w okresie obejmującym 5 lat.

### **Podsumowanie oceny bezpieczeństwa**

#### **BAR+MTX vs ADA+MTX**

Ocenę profilu bezpieczeństwa BAR+MTX vs ADA+MTX przeprowadzono na podstawie badania RA-BEAM, w oparciu o analizę populacji chorych ogółem uczestniczących w badaniu (po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku z grupy csDMARDs). **Na podstawie uzyskanych wyników uznano profil bezpieczeństwa porównywanych terapii za zbliżony i akceptowalny.**

W badaniu RA-BEAM częstość występowania zgonów była niewielka (<1% chorych), a ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u mniej niż u 10% chorych w obu grupach (7,8% vs 3,9% w 52-tygodniowym okresie obserwacji). Różnica między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych świadczyła na korzyść grupy ADA+MTX. Natomiast biorąc pod uwagę poszczególne kategorie zaburzeń, w ocenie żadnej z kategorii/zdarzeń nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami. W badaniu odnotowano niewielki odsetek zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii.

W czasie 24 tygodni okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła 71% w grupie BAR+MTX oraz 68% w grupie ADA+MTX. W okresie obserwacji trwającym 52 tygodnie, częstość ta wynosiła odpowiednio 79% oraz 77%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami były zakażenia – zakażenia ogółem występowały w grupie badanej u 36% i u 48% chorych w

---

okresie obserwacji wynoszącym kolejno 24 i 52 tyg., a w grupie kontrolnej u 33% i 44% chorych. Znamienne statystycznie przewagę ADA+MTX względem BAR+MTX (niższa częstość występowania zdarzeń w grupie kontrolnej) stwierdzono jedynie w odniesieniu do takich zdarzeń jak: grypa (częstość <5%), hipercholesterolemia (częstość <5%) oraz podwyższona aktywność izoenzymu kinazy fosfokreatynowej we krwi (częstość <5%).

Na podstawie oceny wyników badań laboratoryjnych u chorych w grupie BAR+MTX znamienne statystycznie częściej raportowano obniżone stężenie hemoglobiny, a także limfocytów, objawiające się częstszym występowaniem niedokrwistości I stopnia oraz limfocytopenii I i II stopnia (wyłącznie w 52-tygodniowym okresie obserwacji). W grupie BAR+MTX istotnie częściej niż w grupie ADA+MTX stwierdzano podwyższoną aktywność CPK I i II stopnia, trombocytozę (po 52 tygodniach trwania badania) oraz podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Ocena stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem terapii BAR na podstawie dokumentu *Assessment report 2016*, wskazuje na występowanie udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania leku Olumiant® w populacji chorych na RZS. Ponadto, podkreśla się wysoką wartość baricytynibu związaną ze zwiększeniem dostępności leków podawanych doustnie, w sytuacji gdy aktualnie w praktyce klinicznej leki biologiczne podawane są w formie iniekcji podskórnych lub dożylnych.

Zwraca się jednakże uwagę na potencjalne ryzyko podczas leczenia BAR na występowania półpaśca, zakażeń, neutropenii czy zmian w profilu lipidowym. Dlatego też ważnym elementem terapii jest ściśle monitorowanie chorego oraz szybka reakcja lekarza w postaci zalecenia redukcji dawkowania leku lub czasowego przerwania terapii.

**Stosunek korzyści do ryzyka leku Olumiant® oceniono jako korzystny.**

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie *ChPL Olumiant®*, dokumentów wydanych przez EMA oraz danych pochodzących z bazy ADRReports wskazuje na zwiększone ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych, tj. zdarzeń zakrzepowych (zakrzepica żył głębokich i



---

zatorowość płucna), zakażeń, zmian parametrów laboratoryjnych, nowotworów (chłoniaki). Zalecane jest ściśle monitorowanie chorych przez cały okres trwania terapii.

## Wnioski

**Analiza skuteczności baricytynibu względem adalimumabu wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych – oceny odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia. Co więcej uzupełniające dane na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania BAR, również w dłuższym (kilkuletnim) horyzoncie czasowym.**

Włączone do analizy badanie *RA-BEAM* jest pierwszym badaniem bezpośrednio porównującym aktywne interwencje, na podstawie którego wykazano kliniczną przewagę interwencji badanej względem ADA stosowanego w skojarzeniu z MTX. Przy czym warto zaznaczyć, że jako optymalną terapię o najwyższej skuteczności zawierającą adalimumab, uznaje się terapię w skojarzeniu z metotreksatem.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for medicinal Products for Human Use*) działający w ramach EMA, uznał, iż na podstawie wyników badań dla BAR wykazano wystarczające korzyści kliniczne, w odniesieniu do częstości uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby, w porównaniu do standardowej terapii MTX lub ADA, a ocena skuteczności została przeprowadzona na odpowiednio liczebnej grupie chorych. CHMP zwraca uwagę na istotną przewagę BAR względem MTX w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do wysokiej, wcześniej nieleczonych oraz przewagę względem ADA w populacji chorych po niepowodzeniu terapii MTX, zwłaszcza w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych, częstości uzyskania niskiej aktywności choroby oraz oceny stopnia niepełnosprawności. Potwierdza również utrzymujące się efekty terapeutyczne obserwowane w długookresowym badaniu *RA-BEYOND*.

Co więcej, EMA uznała baricytynib jako jeden z 6 leków w 2016 roku o najwyższym poziomie innowacyjności w zaawansowanej opiece zdrowotnej, w tym jako jedyny lek w zakresie terapii chorych na RZS [11].

Profil bezpieczeństwa baricytynibu uznano za akceptowalny, przy czym jako ważny element zapobiegania wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych wskazuje się ściśle monitorowanie chorego podczas prowadzonej terapii.

---



Warto zauważyć, iż BAR stanowi innowacyjny lek o wysokiej skuteczności, stanowiący istotną alternatywę dla obecnie stosowanych leków biologicznych w leczeniu chorych na RZS o wysokiej aktywności, leczonych uprzednio  $\geq 2$  lekami z grupy csDMARDs. **Jako jedyny spośród stosowanych w Polsce leków w populacji docelowej jest podawany doustnie.** Wszelkie aktualnie refundowane leki w programie lekowym B.33 podaje się w postaci iniekcji podskórnych lub dożylnych.

Na podstawie wszystkich powyższych danych stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie baricytynibu (leku Olumiant®) w praktyce klinicznej i należy go uznać za metodę terapeutyczną o wysokiej skuteczności w terapii chorych na RZS o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami z grupy csDMARDs.

## 6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na wyższą skuteczność baricytynibu względem adalimumabu w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych oceniających efekty terapeutyczne stosowanego leczenia. Dodatkowe dane z badania przedłużonego potwierdzają długotrwałą skuteczność BAR. Natomiast częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo baricytynibu jest akceptowalne.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla badania randomizowanego *RA-BEAM* oceniono na niskie.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopiśmie, czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego nieopublikowanego, zakończonego lub przerwane badania klinicznego. Co więcej, odnaleziono badanie kliniczne trwające (badanie *RA-BEYOND*), dla którego publikowane są częściowe wyniki pomimo, iż nie zostało ono jeszcze

zakończone. Oceniono więc, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, takie jak aktywność choroby czy też jakość życia oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Wnioski o jakości danych oparto m.in. na metodyce badań. Dane z głównego badania włączonego do analizy uznano za dane wysokiej jakości

Szczegółowy opis oceny jakości danych przedstawiono w rozdziale 3.7.3.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wysokiej jakości, poprawnie zaprojektowanym badaniu RCT, a także na badaniu długookresowym (kilkuletnim). Badanie długookresowe dotyczyło analizy chorych pochodzących z głównego badania włączonego do analizy porównawczej BAR względem ADA i umożliwiło ocenę utrzymywania się efektów terapeutycznych stosowania badanej interwencji. Nie odnaleziono większej ilości badań dla BAR w populacji docelowej pozwalającej na porównanie z wybranymi komparatorami. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe dane uznano, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono na średnią. W raporcie uwzględniono jedynie eksperymentalne badania kliniczne. W trakcie przeszukiwania baz badań klinicznych nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa baricytynibu. Włączone badania były badaniami o wysokiej liczebności chorych, jednakże chorzy z wysoką aktywnością choroby (DAS28-CRP  $>5,1$  pkt.) oraz po niepowodzeniu  $\geq 2$  leków csDMARDs (populacja docelowa) stanowili podgrupy w tych badaniach.

Biorąc pod uwagę powyższe, można uznać populacje oceniane w badaniach za reprezentatywne, w związku z czym wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Co więcej, ocena leczenia w badaniu została przedstawiona w sposób wyczerpujący. Przeprowadzono analizę wielu skal i wskaźników oraz zróżnicowanych objawów choroby. Oceniane narzędzia mają udowodnione korelacje względem siebie, w związku z czym ostateczne wnioskowanie nie powinno różnić się w zależności od uwzględnienia skal DAS28, SDAI czy odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR (szczegółowe informacje zaprezentowano w rozdziale 3.7.2).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 2 opracowania wtórne, w których analizowane były m.in. wyniki skuteczności i bezpieczeństwa baricytynibu. Jakość 1 z przeglądów była wysoka, a drugiego umiarkowana. Obydwa przeglądy dotyczyły populacji szerszej niż populacja docelowa (opracowanie *Chatzidionysiou 2017* – chorzy po niepowodzeniu  $\geq 1$  lekiem csDMARDs, publikacja *Lee 2017* – chorzy na RZS, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia). Skuteczność BAR w ramach odnalezionych przeglądów oceniano m.in. na podstawie badania *RA-BEAM*, stanowiącego główne źródło wyników w niniejszej analizie. Przegląd *Chatzidionysiou 2017* posłużył do opracowania aktualizacji wytycznych klinicznych EULAR, dla terapii stosowanych w leczeniu chorych na RZS. Wnioski z włączonych przeglądów systematycznych wskazują jednoznacznie na skuteczność stosowania BAR w leczeniu chorych na RZS po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy csDMARDs. Świadczą o tym przytaczane w przeglądach wyniki porównania BAR+csDMARDs względem ADA+MTX (m.in. ocena odpowiedzi wg ACR20), a także względem PLC+csDMARDs. Co więcej, ranking prawdopodobieństwa skuteczności porównywanych interwencji w opracowaniu *Lee 2017* wskazał na najwyższą skuteczność BAR (w dawce 4 mg) podawanego w skojarzeniu z csDMARDs, a w następnej kolejności BAR (w dawce 4 mg) w monoterapii, przy najniższej skuteczności ADA+MTX oraz PLC+csDMARDs. Ocena profilu bezpieczeństwa w ramach odnalezionych opracowań wtórnych odnosiła się do zagrożeń powszechnie znanych jako związane ze stosowaniem BAR i szeroko opisanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Olumiant®.

**Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są zbliżone oraz spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.** Zaprezentowane

---

opracowania należy uznać za dodatkowe źródło podkreślające korzyści wynikające ze stosowania baricytynibu u chorych na RZS.

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jednostką chorobową o stosunkowo wysokim rozpowszechnieniu (około 1% ogólnej populacji). Występujący przewlekły stan zapalny obejmujący powierzchnie stawów prowadzi do pojawienia się dokuczliwych objawów bólu i sztywności stawów. Natomiast z uwagi na najczęściej występujący postępujący charakter choroby, u wielu chorych RZS wiąże się z rozwojem niepełnosprawności i/lub inwalidztwa, poprzez uszkodzenie stawów oraz pozastawowe manifestacje choroby. Obecnie dostępne terapie w znaczącym stopniu pozwalają zahamować postęp choroby i utrzymanie jej aktywności na niskim poziomie lub w remisji. Niemniej jednak u pewnej grupy chorych leczenie podstawowe z wykorzystaniem csDMARDs jest nieskuteczne i dochodzi do postępu choroby. Skutkuje to koniecznością wprowadzenia do terapii silniejszych leków o innym mechanizmie działania. Leki te są obecnie w Polsce refundowane w ramach Programu lekowego B.33, do którego kwalifikują się chorzy po niepowodzeniu co najmniej 2 leków csDMARDs ze stwierdzoną wysoką aktywnością choroby. Spośród finansowanych leków, we wnioskowanym wskazaniu dostępne są: ADA, CTP, ETA, GOL, INF oraz TCZ. Warto zaznaczyć, iż wszystkie z ww. leków są podawane w postaci podskórnych iniekcji lub wlewów dożylnych.

Baricytynib stanowi technologię medyczną o udowodnionej, wysokiej skuteczności, pozwalającą na poszerzenie obszaru terapeutycznego leczenia chorych na RZS o lek o innowacyjnym mechanizmie działania, przez co będącą kluczową w rozwoju ważnych obszarów zdrowia publicznego [11]. W stosunku do pozostałych leków refundowanych w Polsce, czyli stanowiących aktualną praktykę kliniczną, jest jedynym lekiem podawanym doustnie. Dodatkowo, jako inhibitor JAK charakteryzuje się odmiennym mechanizmem terapeutycznym od bDMARDs, co może być istotne w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów TNF-alfa (głównych leków dostępnych w obecnym Programie lekowym). W związku z powyższym, w przypadku zastąpienia u chorego bDMARDs baricytynibem, wyeliminowane zostaje ryzyko wystąpienia immunogenności oraz reakcji w miejscu podania (w związku z brakiem iniekcji podczas stosowania BAR).

Należy zaznaczyć, że w ramach przeprowadzonej analizy wykazano przewagę terapeutyczną BAR+MTX względem ADA+MTX. Co więcej, wyniki zaprezentowane w ramach niniejszej analizy wskazują, iż stosowanie BAR+MTX w porównaniu do terapii ADA+MTX istotnie statystycznie redukuje poranną sztywność stawów, ból stawów oraz uczucie zmęczenia, a jak

---

---

wynika z danych literaturowych, dolegliwości bólowe czy uczucie zmęczenia często utrzymują się u chorych pomimo prowadzonej terapii. Jak wynika z dostępnych badań, na jakość życia chorych z RZS największy wpływ ma ból, zmęczenie oraz postęp niepełnosprawności [7, 28].

Warto dodać, iż oprócz barycytynibu do grupy leków tsDMARDS należy również tofacytynib. W świetle istniejących dowodów klinicznych jedynie barycytynib w tej grupie leków posiada udowodnioną wyższą skuteczność w porównaniu z adalimumabem. Tofacytynib nie jest obecnie finansowany, zatem nie stanowi komparatora dla barycytynibu, jednakże posiada analogiczne wskazanie w RZS oraz posiada również badanie kliniczne umożliwiające porównanie jego skuteczności z adalimumabem. Badanie *ORAL Standard* (publikacja *Vollenhoven 2012* [30]) zaprojektowano w zbliżony sposób do badania *RA-BEAM* dla barycytynibu, w którym również w ramach hipotezy zerowej tofacytynib z adalimumabem porównywano z zastosowaniem podejścia *non-inferiority*. Na podstawie wyników badań dla tego leku wykazano jedynie numeryczną, porównywalną skuteczność tofacytynibu względem adalimumabu.

W niniejszym opracowaniu nie przeprowadzono analizy porównawczej BAR względem pozostałych komparatorów, tj. CTP, ETA, GOL, INF oraz TCZ. Niemniej jednak należy pamiętać, iż zarówno wytyczne kliniczne [1, 12, 22], jak i obowiązująca praktyka kliniczna traktuje wszystkie leki biologiczne jako leki o zbliżonej skuteczności (leki bDMARDs finansowane są obecnie na tych samych zasadach w ramach obowiązującego Programu lekowego). W związku z powyższym można przyjąć, że uzyskanie istotnie wyższej skuteczności BAR+MTX względem ADA+MTX w ramach wykonanego porównania bezpośredniego na podstawie wysokiej jakości badania randomizowanego, może pośrednio świadczyć o niemniejszej skuteczności BAR+MTX względem pozostałych leków biologicznych uznanych za komparatory dla barycytynibu.

Informacje zawarte w *ChPL Olumiant®* wskazują dodatkowo, iż u chorych w badaniu *RA-BEAM* czas do rozpoczęcia działania leku był krótki we wszystkich pomiarach, przy czym znaczące zmiany zaobserwowano już w 1. tygodniu. Odpowiedź na leczenie była stała i stabilna wg wyników otrzymanych w ocenianych skalach i utrzymywała się przez co najmniej 2 lata, łącznie z długookresowym przedłużonym badaniem *RA-BEYOND*. Ponadto, na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych wykazano, iż terapia barycytynibem w dawce 4 mg (w monoterapii lub w skojarzeniu z csDMARDs) skutkowała istotną poprawą w funkcjonowaniu fizycznym (ocena na podstawie wyników kwestionariusza HAQ-DI), czy też odczuwaniu bólu

---

(ocena w skali VAS), w porównaniu ze wszystkimi interwencjami kontrolnymi (PLC, MTX, ADA). Statystycznie istotne zmniejszenie odczuwanego bólu można było zauważyć już w pierwszym tygodniu i utrzymywało się ono przez cały czas trwania badań klinicznych *RA-BEGIN* oraz *RA-BUILD* (porównanie z PLC u chorych wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu csDMARDs). W obu badaniach oceniających chorych po niepowodzeniu csDMARDs (badania *RA-BEAM* i *RA-BUILD*), terapia BAR w dawce 4 mg skutkowała istotnym skróceniem czasu odczuwania i zmniejszeniem nasilenia porannej sztywności stawów (dane zebrane za pomocą elektronicznych dzienników chorego) w porównaniu z placebo i adalimumabem. Ponadto, we wszystkich badaniach przeprowadzonych na chorych otrzymujących produkt leczniczy Olumiant® osiągnięto poprawę w zakresie jakości życia, ocenionej przy użyciu składowej fizycznej skali kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 oraz zmęczenia, ocenionego przy użyciu wersji kwestionariusza oceny zmęczenia osób przewlekle chorych (FACIT-F, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*).

Jako zasadnym uznano również wnioskowanie o finansowanie barycytynibu w dodatkowo wnioskowanych subpopulacji chorych z RZS o nieokreślonej aktywności choroby: chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Still'a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. Pomimo, iż nie odnaleziono badań klinicznych przeprowadzonych z ich udziałem, uznano, że są to bardzo rzadko występujące postaci choroby, dla których dane kliniczne są bardzo ograniczone, a ze względu na niezaspokojone potrzeby zdrowotne zasadnym jest odniesienie wyników z populacji z wysoką aktywnością RZS na te grupy chorych.

**Powyższe informacje wskazują, iż pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na poszerzenie możliwości terapeutycznych o innowacyjny lek nowej klasy terapeutycznej.**

Biorąc pod uwagę wszystkie aspekty omawiane w ramach niniejszej analizy, należy uznać za zasadne finansowanie barycytynibu w leczeniu dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami csDMARDs.



## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 35.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"arthritis rheumatoid" OR "rheumatoid arthritis" OR "arthritis deformans" OR "arthrosis deformans" OR "beauvais disease" OR "chronic polyarthritis" OR "progressive poly arthritis" OR "inflammatory arthritis" OR rheumarthrit OR "rheumatic arthritis" OR "rheumatic polyarthritis" OR "chronic articular rheumatism"	122 951	10 045	140 569
#2	Olumiant OR baricitinib OR incb028050 OR "incb 028050" OR "incb-028050" OR incb28050 OR "incb 28050" OR "incb-28050" OR ly3009104 OR "ly 3009104" OR "ly-3009104"	50	79	244*
#3	#1 AND #2	38	67 <sup>^</sup>	157
#4	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	12 847 649	n/d	13 406 430**
#5	#3 AND #4	28	n/d	127

<sup>^</sup>w bazie CENTRAL (II etap) – 64 publikacje, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 3 (I etap)

\*zastosowano także deskryptor tn dotyczący nazwy handlowej

\*\* zastosowano także deskryptor pt dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 05.07.2017 r.

## 7.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 36.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	Baricitinib	1
	Olumiant	0
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Olumiant OR baricitinib	273
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	Baricitinib	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Olumiant OR baricitinib	2
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	Olumiant OR baricitinib	32
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	Olumiant OR baricitinib	7
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Olumiant	0
	Baricytynib	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 02.08.2017 r.



### 7.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 37.  
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Chatzidionysiou 2017</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR: 9/11	Baza Medline, Embase, Cochrane Library. Data przeszukania baz: styczeń 2013 r. – luty 2016 r. Odniesienia bibliograficzne, materiały konferencyjne: the American College of Rheumatology oraz European League Against Rheumatism (2013-2015).	Analiza najnowszych danych klinicznych od 2013 roku, w celu aktualizacji wytocznych EULAR, dotyczących terapii GKS, csDMARDs, tsDMARDs, w tym BAR u chorych na RZS.	Włączono 6 badań dla BAR (8 publikacji). Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ <i>RA-BEAM</i> .	<b>W ramach przeglądu nie analizowano podgrupy chorych po niepowodzeniu terapii <math>\geq 2</math> lekami csDMARDs. Wnioski oparto na danych dla chorych po niepowodzeniu <math>\geq 1</math> lekiem csDMARDs.</b>  Wyniki badań <i>RA-BEAM</i> oraz <i>RA-BUILD</i> (w których uczestniczyło co najmniej 50% chorych po niepowodzeniu $\geq 2$ leków csDMARDs) wskazują na wysoką skuteczność BAR w skojarzeniu z csDMARDs w leczeniu chorych po niepowodzeniu csDMARDs. Istotną statystycznie korzyść z terapii BAR w ocenie ACR20 po 12 tyg. stwierdzono względem PLC+csDMARDs (p-wartość $<0,001$ ) oraz względem ADA+MTX (p-wartość $<0,05$ ).  Podobnie, na podstawie analizy wyników badań oceniających ACR20 po 12/24 tyg., w populacjach chorych uprzednio nieleczonych, jak również po niepowodzeniu terapii bDMARDs, wykazano znamienne statystycznie przewagę baricytynibu (z lub bez MTX) względem PLC+MTX oraz względem MTX (p-wartości $<0,001$ ).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					<p>Stosowanie BAR wiązało się z ryzykiem redukcji poziomu hemoglobiny, jednakże ryzyko względne ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie w porównywanych grupach.</p> <p><u>Jak wskazują autorzy przeglądu, badania dla BAR stanowiły źródła danych o niskim ryzyku błędu systematycznego.</u></p>
Lee 2017	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR: 7/11</p>	<p>Baza Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register oraz bazy materiałów konferencyjnych ACR i EULAR. Data przeszukania baz: wrzesień 2016 r.</p>	<p>Ocena względnej efektywności oraz bezpieczeństwa terapii BAR w dawce 2 mg lub 4 mg u chorych na RZS.</p>	<p>Włączono 7 badań dla BAR. Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ RA-BEAM.</p>	<p><b>W ramach przeglądu nie analizowano podgrupy chorych po niepowodzeniu terapii <math>\geq 2</math> lekami csDMARDs. Wnioski oparto na danych dla wszystkich chorych, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia.</b></p> <p>Autorzy opracowania przeprowadzili metaanalizę sieciową dla BAR na podstawie danych pochodzących z włączonych badań. Badania te przeprowadzono na heterogenicznych populacjach.</p> <p>Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono istotną statystycznie przewagę BAR+csDMARDs oraz BAR względem PLC+csDMARDs w ocenie ACR20 (parametr OR wynosił odpowiednio: 3,13 (95% CI: 2,32; 4,33) oraz 3,00 (95% CI: 1,50; 6,24)).</p> <p>Ranking prawdopodobieństwa skuteczności porównywanych interwencji (ocena ACR20) wskazał na najwyższą skuteczność BAR 4 mg podawanego w skojarzeniu z csDMARDs, a w następnej kolejności BAR 4 mg w monoterapii, BAR 2 mg + csDMARDs, ADA+MTX, przy najniższej skuteczności PLC+csDMARDs.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					<p>Najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa, na podstawie przeprowadzonej NMA w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia, stwierdzono przy terapii BAR 4mg w monoterapii, następnie PLC+csDMARDs, BAR 2 mg + csDMARDs, ADA+MTX. Najmniej korzystny profil bezpieczeństwa stwierdzono w ocenie BAR 4mg + csDMARDs. Jednakże ocena parametrów OR nie wykazała istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.</p>

## 7.4. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR)

**Tabela 38.**  
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Pytanie		Publikacja	
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA	
		Chatzidionysiou 2017	Lee 2017
1.	Czy metodyka przeglądu została określona <i>a priori</i> (pytanie badawcze <u>oraz</u> kryteria włączenia i wykluczenia)?	TAK	TAK
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez co najmniej 2 analityków (w przypadku niezgodności – decyzja podjęta na drodze konsensusu)?	TAK	TAK
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury ( $\geq 2$ bazy informacji medycznej z przeszukiwanym przedziałem czasowym oraz zapytaniami)?	TAK	TAK
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji (poszukiwano także literatury szarej <u>lub</u> danych nieopublikowanych)?	TAK	TAK
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	NIE	NIE
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość każdego z badań włączonych? (np. skala Jadad, ryzyko błędu systematycznego, analiza wrażliwości, ocena opisowa)	TAK	NIE
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań? (odpowiedź TAK możliwa wyłącznie w przypadku odpowiedzi TAK na pyt. 7)	TAK	NIE
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	TAK	TAK
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) za pomocą metody graficznej <u>lub</u> testu statystycznego, jeśli było to możliwe ( $\geq 10$ badań włączonych)?	TAK	TAK

Pytanie		Publikacja	
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA	
		<i>Chatzidionysiou 2017</i>	<i>Lee 2017</i>
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów (źródło finansowania przeglądu <u>oraz</u> każdego z włączonych badań)?	NIE	NIE
Suma punktów		9	7
Jakość przeglądu systematycznego		Wysoka	Umiarkowana

<5 pkt – przegląd systematyczny niskiej jakości

$\geq 5$  pkt – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości

$\geq 9$  pkt – przegląd systematyczny wysokiej jakości

## 7.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 7.5.1. Badanie RA-BEAM

RA-BEAM (publikacja Taylor 2017, ██████████) [33, 37]
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, z grupą kontrolną;</b></p> <p><b>Badanie składało się z 3 etapów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ I etap podwójnie zaślepienie: BAR+MTX vs ADA+MTX vs PLC+MTX (do 24. tyg.);</li> <li>⊗ II etap podwójnie zaślepienie: BAR+MTX vs ADA+MTX (do 52. tyg.);</li> <li>⊗ III etap: otwarte przedłużenie badania obejmujące obserwację chorych po zakończeniu leczenia (28 dni);</li> </ul> <p><b>(Z uwagi na kryterium interwencji i komparatora, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych pierwotnie zrandomizowanych to terapii BAR+MTX oraz ADA+MTX);</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizację prowadzono z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej ze stratyfikacją względem dwóch czynników: regionu geograficznego i obecności nadżerek stawowych (1-2 nadżerki stawowe wraz z dodatnim wynikiem na obecność RF<sup>28</sup> lub ACPA<sup>29</sup> vs ≥3 nadżerki stawowe)*. Chorych przydzielono w stosunku 3:3:2 do grup: PLC, BAR w dawce 4 mg lub ADA w dawce 40 mg;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> tak, każdemu choremu przydzielono opakowania BAR/PLC oraz strzykawkę zawierającą maskowany produkt badany ADA/PLC, przy użyciu systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej. Od drugiej wizyty (tydzień 0.) każdy chory otrzymywał maskowany produkt badany (BAR w dawce 4 mg lub PLC w postaci tabletek podawanych doustnie raz dziennie oraz ADA w dawce 40 mg lub PLC podawane w postaci iniekcji s.c. raz na dwa tygodnie). BAR w dawce 4 mg był podawany do 15. wizyty (52. tygodnia), a stosowane co dwa tygodnie zastrzyki ADA/PLC do 50. tygodnia badania. Tabletki PLC były podawane do 11. wizyty (24. tygodnia), następnie wszyscy chorzy z grupy PLC zostali przydzieleni do terapii BAR*;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, łącznie w grupach BAR, ADA 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"> <li>⊗ 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;</li> <li>⊗ 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;</li> <li>⊗ 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;</li> </ul>

<sup>28</sup> ang. *rheumatoid factor* – czynnik reumatoidalny

<sup>29</sup> ang. *anti-citrullinated protein antibodies* – przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi

**RA-BEAM (publikacja Taylor 2017, [33, 37])**

**Wyniki dla populacji ITT<sup>30</sup>:** nie, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, których poddano randomizacji oraz którym podano co najmniej 1 dawkę leku – populacja mITT (ang. *modified ITT*);

W badaniu przedstawiono następujące metody posługiwania się danymi utraconymi oraz dotyczącymi chorych, którzy otrzymali leczenie ratunkowe:

- ⊗ analiza NRI<sup>31</sup>: chorzy klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie, niezależnie od wyników z ostatniej wizyty – dla dychotomicznych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności;
- ⊗ analiza mLOCF – zmodyfikowana metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji – dla danych ciągłych dotyczących oceny skuteczności;
- ⊗ analiza mBOCF – zmodyfikowana metoda ekstrapolacji danych początkowych – dla danych ciągłych dotyczących oceny HAQ-DI oraz DAS28 w przypadku chorych, którzy przegrali terapię z uwagi na wystąpienie zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ 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.;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Klasyfikacja AOTM:** IIA;

**Sponsor:** Eli Lilly oraz Incyte;

**Liczba ośrodków:** 281 (26 państw);

**Okres obserwacji:**

- ⊗ I etap: 24. tyg.;
- ⊗ II etap od 24. do 52. tyg.;
- ⊗ III etap: 28 dni – przedłużona obserwacja chorych;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$  dla porównania z PLC;  $p \leq 0,07$  dla porównania 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 pierwszorzędnego 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  $\geq 18$  r.z.;
- ⊗ rozpoznanie RZS o wysokiej aktywności ( $\geq 6$  bolesnych stawów z 68 ocenianych,  $\geq 6$  obrzękniętych stawów z 66 ocenianych oraz stężenie CRP  $\geq 6$  mg/l);
- ⊗  $\geq 3$  nadżerki stawowe (rozpoznanie w oparciu o wyniki badania radiograficznego dłoni, nadgarstka i stopy) lub  $\geq 1$  nadżerka stawowa wraz z dodatnim wynikiem na obecność RF lub ACPA;
- ⊗ niewystarczająca odpowiedź na leczenie MTX ( $\geq 12$  tygodni przed randomizacją do badania, w tym  $\geq 8$  tygodni z zastosowaniem stabilnej dawki 15-25 mg/tydzień, jeśli nie występowały kliniczne wskazania do stosowania niższej dawki).

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ wcześniejsza terapia bDMARDs;
- ⊗ nieprawidłowe wyniki wybranych badań laboratoryjnych;
- ⊗ niedawno przebyte poważnie zakażenie (chorzy z utajoną postacią gruźlicy mogli wziąć udział w badaniu, jeżeli rozpoczęli leczenie co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją).

<sup>30</sup>ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

<sup>31</sup> ang. *non-responder imputation* – klasyfikacja do grupy braku odpowiedzi

<b>RA-BEAM (publikacja Taylor 2017, [33, 37])</b>				
<b>Dane demograficzne</b>				
<b>Parametr</b>		<b>Grupa badana (BAR+MTX)</b>	<b>Grupa kontrolna (ADA+MTX)</b>	<b>Grupa kontrolna (PLC+MTX)</b>
Liczba chorych		487	330	488
Mężczyźni, n (%)		112 (23,0)	79 (23,9)	106 (21,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		54 (2)	53 (12)	53 (2)
Region geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone i Kanada	40 (8,2)	26 (7,9)	39 (8,0)
	Europa Wschodnia	85 (17,5)	58 (17,6)	87 (17,8)
	Europa Zachodnia	29 (6,0)	20 (6,1)	29 (5,9)
	Ameryka Centralna i Południowa, Meksyk	143 (29,4)	96 (29,1)	141 (28,9)
	Japonia	93 (19,1)	63 (19,1)	93 (19,1)
	Azja (z wyjątkiem Japonii)	48 (9,9)	33 (10,0)	48 (9,8)
	Inne regiony	49 (10,1)	34 (10,3)	51 (10,5)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		10 (9)	10 (9)	10 (9)
Dodatni wynik na obecność ACPA (>10 U/ml), n (%)		427 (87,7)	295 (89,4)	424 (86,9)
Dodatni wynik na obecność RF, (>14 IU/ml) n (%)		439 (90,1)	301 (91,2)	451 (92,4)
Obecność $\geq 3$ nadżerek stawowych, n (%) / N		371/487 (76,2)	245/327 (74,9)	371/488 (76,0)
Ocena radiologiczna, mTSS, średnia (SD)	Ogółem	43 (50)	44 (51)	45 (50)
	Wskaźnik nadżerek	25 (28)	26 (29)	27 (29)
	Wskaźnik zwężenia szpar stawowych	17 (23)	18 (24)	18 (23)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) /66 ocenianych stawów		15 (8)	15 (9)	16 (9)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) /68 ocenianych stawów		23 (13)	23 (14)	23 (14)
Ocena aktywności choroby i natężenia bólu w skali VAS, średnia (SD) <sup>#</sup>	Ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza	66 (17)	65 (17)	64 (17)
	Ogólna aktywność choroby w ocenie chorego	63 (21)	64 (21)	61 (23)
	Natężenie bólu w ocenie chorego	62 (22)	61 (23)	60 (23)
Wynik wskaźnika HAQ-DI, średnia (SD)		1,57 (0,68)	1,59 (0,70)	1,55 (0,67)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l] <sup>##</sup>		22 (23)	22 (21)	20 (21)
Poziom OB, średnia (SD) [mm/godz.]		49 (26)	48 (26)	49 (26)
Wynik w skali DAS28-CRP, średnia (SD)		5,8 (0,9)	5,8 (0,9)	5,7 (1,0)
Wynik w skali DAS28-CRP >5,1 pkt, n (%)		367 (75,4)	249 (75,5)	352 (72,1)
Wynik w skali DAS28-OB, średnia (SD)		6,5 (0,9)	6,4 (1,0)	6,4 (1,0)



RA-BEAM (publikacja Taylor 2017, [33, 37])				
Wynik w skali SDAI, średnia (SD)		40 (13)	40 (13)	40 (13)
Wynik w skali CDAI, średnia (SD)		38 (12)	38 (13)	38 (13)
Liczba stosowanych wcześniej csDMARDs, n (%)	1	243 (49,9)	153 (46,4)	204 (41,8)
	2	138 (28,3)	105 (31,8)	169 (34,6)
	$\geq 3$	106 (21,8)	72 (21,8)	114 (23,4)
	$\geq 2$	244 (50,1)	177 (53,6)	283 (58,0)
Równoczesne stosowanie GKS, n (%)		275 (56,5)	201 (60,9)	290 (59,4)
Dawka GKS stosowanych w czasie badania, średnia (SD) [mg/dobę]^		6 (3)	6 (2)	6 (3)
Rodzaj stosowanego obecnie csDMARDs, n (%)	Tylko MTX	413 (84,8)	277 (68,8)	398 (81,6)
	MTX + inny csDMARDs	74 (15,2)	53 (16,1)	89 (18,2)
Dawka MTX stosowanego w czasie badania, średnia (SD) [mg/tydzień]		15 (5)	15 (4)	15 (5)
INTERWENCJA				
<p><b>Interwencja badana:</b> baricytynib p.o. w dawce 4 mg/dobę + placebo s.c. raz/2 tygodnie.*</p> <p><b>Interwencja kontrolna (ADA):</b> adalimumab s.c. w dawce 40 mg raz/2 tygodnie + placebo p.o. raz/dobę.*</p> <p><b>Interwencja kontrolna (PLC):</b> placebo p.o. raz/dobę + placebo s.c. raz/2 tygodnie. W 24. tygodniu terapia chorych otrzymujących PLC została zmieniona na baricytynib p.o. w dawce 4 mg raz/dobę + placebo s.c. raz/2 tygodnie.*</p> <p><b>Leczenie dodatkowe:</b> wszyscy chorzy otrzymywali dodatkowe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ MTX – 100% chorych;</li> <li>⊗ hydroksychlorochinę – 30 (6,2%) w grupie BAR+MTX, 32 (9,7%) w grupie ADA+MTX oraz 44 (9,0%) chorych w grupie PLC+MTX;</li> <li>⊗ SSZ – 40 (8,2%) w grupie BAR+MTX, 21 (6,4%) w grupie ADA+MTX oraz 40 (8,2%) chorych w grupie PLC+MTX;</li> <li>⊗ chlorochinę – 4 (0,8%) w grupie BAR+MTX, 1 (0,3%) w grupie ADA+MTX oraz 3 (0,6%) chorych w grupie PLC+MTX;</li> <li>⊗ bucyłaminę – 2 (0,4%) w grupie BAR+MTX oraz 1 (%) chory w grupie PLC+MTX;</li> <li>⊗ LEF – 1 (0,2%) chory w grupie PLC+MTX;</li> <li>⊗ azatioprynę – 1 (0,2%) chory w grupie PLC+MTX.</li> </ul> <p>U chorych dopuszczalne było stosowanie NLPZ, leków przeciwbólowych i kortykosteroidów (<math>\leq 10</math> mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu). Chorzy, u których liczba bolesnych lub obrzękniętych stawów w 14. i 16. tyg. zmniejszyła się o mniej niż 20% w stosunku do wartości początkowej, w 16 tyg. otrzymali leczenie ratunkowe BAR w dawce 4 mg w formie niezaślepionej.</p> <p>W grupie BAR 35 (7,2%) chorym podano leczenie ratunkowe między 16. a 24. tygodniem badania, a 8 (1,6%) chorym po 24. tygodniu. W grupie ADA 40 (12,1%) chorym podano leczenie ratunkowe między 16. a 24. tygodniem badania, a 11 (3,3%) po 24. tygodniu. Natomiast w grupie PLC 128 (26,2%) chorym podano leczenie ratunkowe między 16. a 24. tygodniem badania, a 5 (1,0%) chorym po 24. tygodniu.</p> <p>Chorzy przydzieleni do grupy BAR z szacowaną filtracją kłębuszkową wynoszącą 40-60 ml/minutę/1,73 m<sup>2</sup> (około 4%) otrzymywali BAR w dawce 2 mg.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ocena odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊗ ocena progresji radiologicznej choroby;</li> <li>⊗ ocena stopnia niepełnosprawności;</li> <li>⊗ ocena natężenia bólu;</li> <li>⊗ ocena jakości życia;</li> <li>⊗ ocena poziomu wskaźników ostrej fazy;</li> </ul>				

**RA-BEAM (publikacja Taylor 2017, [33, 37])**

- ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny chorych z grupy PLC+MTX;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w innym okresie obserwacji niż 12, 24 i 52 tygodnie;
- ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa z etapu III badania (przedłużona obserwacja chorych) – grupa badana obejmowała również chorych, u których początkowo stosowano PLC, a także u chorych z grupy ADA+MTX, którzy otrzymali leczenie ratunkowe baricytinibem.

\*informacje odnalezione w protokole do badania

#wartości ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza i chorego oraz natężenia bólu w ocenie chorego mierzono w skali VAS w zakresie od 0 do 100 mm; wyższe wartości wskazywały na wyższą aktywność choroby lub ból o większym nasileniu

##za górną granicę normy stężenie CRP przyjęto 3,0 mg/l

^w czasie trwania badania dozwolone było stosowanie GKS w dawce nie większej niż 10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu

^^wymagana była stabilna dawka MTX (7,5-25 mg/tydzień)

## 7.5.2. Badanie RA-BEYOND

### RA-BEYOND (Materiały konferencyjne Smolen 2017, NCT01885078) [35, 36]

#### METODYKA

**Badanie przedłużone, jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe<sup>#</sup>, międzynarodowe<sup>#</sup>, niezakończone<sup>\*</sup>;**

**Opis przydziału chorych do grup:** tak; w badaniu uczestniczyli chorzy przydzieleni do grup leczenia BAR w ramach badań: *RA-BEAM*, *RA-BEGIN*, *RA-BUILD* oraz *RA-BEACON*, którzy ukończyli te badania bez stosowania leczenia ratunkowego (52 tyg. w badaniu *RA-BEAM* i w badaniu *RA-BEGIN* i, 24 tyg. w badaniu *RA-BUILD* i w badaniu *RA-BEACON*). Chorzy otrzymywali taką samą dawkę BAR jak w ramach badań: *RA-BEAM*, *RA-BEGIN*, *RA-BUILD* oraz *RA-BEACON*;

**(Z uwagi na kryterium populacji, interwencji i komparatora, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych pochodzących z badania *RA-BEAM*);**

**Opis utraty chorych z badania:** tak, łącznie utracono 137 (19,8%) z 693 chorych, w tym:

- ⊗ w grupie z badania *RA-BEAM* – utracono 14 (13,5%) z 104 chorych;
- ⊗ w grupie z badania *RA-BEGIN* – utracono 4 (13,3%) z 30 chorych;
- ⊗ w grupie z badania *RA-BUILD* (BAR w dawce 2 mg) – utracono 26 (16,9%) z 154 chorych;
- ⊗ w grupie z badania *RA-BUILD* (BAR w dawce 4 mg) – utracono 35 (21,3%) z 164 chorych;
- ⊗ w grupie z badania *RA-BEACON* (BAR w dawce 2 mg) – utracono 29 (24,8%) z 117 chorych;
- ⊗ w grupie z badania *RA-BEACON* (BAR w dawce 4 mg) – utracono 29 (23,4%) z 124 chorych;

**Wyniki dla populacji ITT:** nie, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych podgrupy populacji mITT, u których nie stosowano leczenia ratunkowego oraz którzy zostali włączeni do badania przedłużonego;

Ocena trwałej odpowiedzi zostało ocenione na podstawie liczby chorych, którzy odpowiadali na leczenie w momencie włączenia do badania przedłużonego i w momencie jego zakończenia;

W badaniu zastosowano analizę NRI: jako metodę posługiwania się danymi utraconymi oraz dotyczącymi chorych, którzy otrzymali leczenie ratunkowe;

**Skala NICE:** 8/8;

**Klasyfikacja AOTM:** IID;

**Sponsor:** Eli Lilly and Company oraz Incyte Corporation;

**Liczba ośrodków:** 405 (36 państw)<sup>#</sup>;

**Okres obserwacji:** 96 tyg.; badanie niezakończone (przewidywany czas trwania badania: 5 lat)<sup>#</sup>;

**Analiza statystyczna:** b/d.

#### POPULACJA<sup>#</sup>

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek ≥18 r.ż.;
- ⊗ ukończenie leczenia w ramach jednego z następujących badań: *RA-BEAM*, *RA-BEGIN*, *RA-BUILD*, *RA-BEACON*.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ poważne niekontrolowane zaburzenia układu krążenia (np. zawał serca, niestabilna dusznica bolesna, niestabilne nadciśnienie tętnicze, ciężka niewydolność serca lub udar naczyniowy mózgu), zaburzenia układu oddechowego, czynności wątroby, czynności nerek, żołądkowo-jelitowe, układu endokrynnego i krwiotwórczego oraz zaburzenia neuropsychiatryczne, jak również nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które wystąpiły podczas stosowania BAR w poprzednim badaniu i zdaniem lekarza dalsze podawanie badanego leku może stanowić dla chorego nieakceptowalne ryzyko;
- ⊗ nadwrażliwość na BAR lub jakiegokolwiek składnik badanego produktu leczniczego;
- ⊗ całkowite przerwanie stosowania badanego produktu podczas poprzednich badań BAR;
- ⊗ tymczasowe przerwanie stosowania BAR podczas ostatniej wizyty w ramach pierwotnego badania, a dalsze podawanie badanego leku może stanowić zdaniem lekarza dla chorego nieakceptowalne ryzyko;
- ⊗ inne zaburzenie, które zdaniem lekarza uniemożliwia choremu zrozumienie możliwych konsekwencji udziału w badaniu lub utrudnia mu przestrzeganie protokołu badania.

<b>RA-BEYOND (Materiały konferencyjne Smolen 2017, NCT01885078) [35, 36]</b>			
<b>Dane demograficzne</b>			
<b>Parametr</b>	<b>RA-BEAM (BAR, 4 mg)</b>	<b>RA-BEGIN (BAR, 4 mg)</b>	<b>RA-BUILD (BAR, 2 mg)</b>
<b>Liczba chorych</b>	104	30	154
<b>Parametr</b>	<b>RA-BUILD (BAR, 4 mg)</b>	<b>RA-BEACON (BAR, 2 mg)</b>	<b>RA-BEACON (BAR, 4 mg)</b>
<b>Liczba chorych</b>	164	117	124
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> baricytynib p.o. w dawce 4 mg raz/dobę przez okres 60 miesięcy<sup>#</sup>; W badaniach <i>RA-BUILD</i> oraz <i>RA-BEACON</i> analizowano również grupy chorych otrzymujących baricytynib p.o. w dawce 2 mg raz/dobę<sup>#</sup>;</p> <p><b>Leczenie dodatkowe:</b></p> <p>U chorych dopuszczalne było stosowanie csDMARDs, NLPZ, leków przeciwbólowych i kortykosteroidów. W grupie z badania <i>RA-BEAM</i> (BAR w dawce 4 mg) leczenie ratunkowe otrzymało 37 (35,6%) chorych. W grupie z badania <i>RA-BEGIN</i> (BAR w dawce 4 mg) 8 (26,7%) chorym podano leczenie ratunkowe. W podgrupie z badania <i>RA-BUILD</i> stosującej BAR w dawce 2 mg leczenie ratunkowe otrzymało 83 (53,9%) chorych, a w podgrupie stosującej BAR w dawce 4 mg 74 (45,1%) chorych. W podgrupie z badania <i>RA-BEACON</i> stosującej BAR w dawce 2 mg leczenie ratunkowe otrzymało 68 (58,1%) chorych, a w podgrupie stosującej BAR w dawce 4 mg – 64 (51,6%) chorych.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ocena odpowiedzi na leczenie (chorzy z badania <i>RA-BEAM</i>).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ocena w innych okresach obserwacji niż okresy obserwacji uwzględnione w badaniu <i>RA-BEAM</i> oraz innych niż 48 i 96 tygodni przedłużenia badania;</li> <li>⊕ ocena punktów końcowych dotyczących chorych z badań <i>RA-BUILD</i>, <i>RA-BEGIN</i> oraz <i>RA-BEACON</i>.</li> </ul>			

\*przewidywana data zakończenia badania: grudzień 2020 roku (badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście); w niniejszym raporcie przedstawiono dane dostępne dla pośredniego okresu obserwacji z datą odcięcia 1 września 2016 roku – 96 tyg. przedłużenia badań

# informacje pochodzą ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

## 7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 39.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Feist 2013</i> [45]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Guidelli 2015</i> [46]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Kubo 2016</i> [49]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Kuriya 2017</i> [50]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny: brak strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia oraz krytycznej oceny wiarygodności badań.
<i>NIHR 2015</i> [51]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny: brak strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia oraz krytycznej oceny wiarygodności badań.
<i>Van Vollenhoven 2013</i> [54]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy

**Tabela 40.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Dougados 2017 [43]</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie <i>RA-BUILD</i> . BAR porównywano w badaniu z PLC. Badanie nie zawierało dodatkowych danych mogących stanowić uzupełnienie do analizy, np. długookresowego stosowania BAR.
<i>Emery 2017 [44]</i>	Niewłaściwy komparator	Publikacja do badania <i>RA-BUILD</i> . BAR porównywano w badaniu z PLC. Badanie nie zawierało dodatkowych danych mogących stanowić uzupełnienie do analizy, np. długookresowego stosowania BAR.
<i>Keystone 2015 [47]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>JADA</i> . Wcześniejsza terapia co najmniej 2 lekami z grupy csDMARDs dotyczyła maksymalnie 30% z wszystkich chorych analizowanych w badaniu (brak danych pozwalających na dokładne stwierdzenie odsetka chorych). Brak danych dla tej podgrupy chorych.
<i>Kremer 2017 [48]</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>JADA</i> . Wcześniejsza terapia co najmniej 2 lekami z grupy csDMARDs dotyczyła maksymalnie 30% z wszystkich chorych analizowanych w badaniu. Analiza profilu lipoproteinowego u chorych. W publikacji nie prezentowano wyników kluczowych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa.
<i>Tanaka 2016 [52]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>JADN</i> . Wszyscy chorzy w momencie włączenia do badania byli w trakcie terapii MTX (12 tyg.). Stosowanie innych csDMARDs było niedozwolone w czasie 8 tyg. przed badaniem, co wskazuje, że najprawdopodobniej chorzy nie byli leczeni uprzednio co najmniej 2 lekami csDMARDs.
<i>Tanaka 2017 [53]</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>JADN</i> .

## 7.7. Skale oceny jakości badań

**Tabela 41.**  
**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 42.**  
**Skala AMSTAR**

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania

Pytanie		Publikacja
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

\* <5 punktów - przegląd o niskiej jakości;



- ⊗ ≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;
- ⊗ ≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

**Tabela 43.**  
**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?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 44.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 45.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne <math>&gt;2</math> (albo <math>&lt;0,5</math>) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne <math>&gt;5</math> (albo <math>&lt;0,2</math>) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

**Tabela 46.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
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"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
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"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
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. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
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. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
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"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach zadanej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

**Tabela 47.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	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 <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> 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;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 48.**  
**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 49.**  
**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 50.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	TAK Rozdział: 3.4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	TAK Rozdziały: 3.3.3, 3.6 i 7.3
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK Rozdziały: 3.9 i 3.11
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK Rozdziały: 3.4.3 i 3.7
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK Rozdziały: 7.1 i 7.2
6.	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 Rozdział: 3.4.3 i 7.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	

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)
7.1	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: 7.5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK Rozdział: 7.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK Rozdział: 7.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK Rozdział: 7.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK Rozdział: 7.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK Rozdział: 7.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK Rozdział: 7.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK Rozdział: 7.5
8.	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: 3.9, 0 i 3.11
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	TAK Rozdział: 3.13

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I .....	23
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II .....	28
<b>Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....</b>	<b>41</b>
<b>Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....</b>	<b>48</b>
<b>Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>RA-BEAM</i> wg zaleceń Cochrane .....</b>	<b>56</b>
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	59
Tabela 7. Częstość uzyskania remisji aktywności choroby .....	64
Tabela 8. Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby .....	67
Tabela 9. [REDACTED] .....	70
<b>Tabela 10. Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych .....</b>	<b>72</b>
<b>Tabela 11. Odpowiedź na leczenie ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy) .....</b>	<b>74</b>
<b>Tabela 12. Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR.....</b>	<b>75</b>
<b>Tabela 13. Zmiana poziomu wskaźników ostrej fazy względem wartości początkowych .....</b>	<b>77</b>
<b>Tabela 14. Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych .....</b>	<b>78</b>
<b>Tabela 15. Zmiana wskaźników dotyczących oceny stawów względem wartości początkowych .....</b>	<b>79</b>
<b>Tabela 16. Brak progresji choroby na podstawie oceny radiologicznej.....</b>	<b>80</b>



---

<b>Tabela 17. Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych</b> .....	82
<b>Tabela 18. Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych</b> .....	83
<b>Tabela 19. Parametry oceniane przez chorego w skali NRS*</b> .....	84
<b>Tabela 20. Czas trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego</b> .....	86
<b>Tabela 21. Parametry oceniane przez chorego w skali NRS*</b> .....	88
Tabela 22. Częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI .....	90
<b>Tabela 23. Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych</b> .....	91
<b>Tabela 24. Parametry oceniane przez chorego w skali NRS*</b> .....	93
Tabela 25. Częstość uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie .....	95
Tabela 26. Częstość występowania zgonów .....	97
Tabela 27. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	101
Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	110
Tabela 29. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych .....	115
<b>Tabela 30. Zmiana wartości wyników badań laboratoryjnych względem wartości początkowych</b> .....	121
<b>Tabela 31. Wyniki badań laboratoryjnych</b> .....	122
Tabela 32. Parametry laboratoryjne i wskazówki dotyczące monitorowania leczenia BAR .	128
<b>Tabela 33. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Olumiant®</b> .....	130
<b>Tabela 34. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych baricytynibem</b> .....	134

---

---

<b>Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....</b>	<b>149</b>
<b>Tabela 36. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....</b>	<b>150</b>
Tabela 37. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	151
Tabela 38. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR .....	154
Tabela 39. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap .....	163
Tabela 40. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap .....	164
Tabela 41. Kryteria Cook .....	165
Tabela 42. Skala AMSTAR .....	165
Tabela 43. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....	167
Tabela 44. Ocena jakości danych wg skali NICE .....	167
Tabela 45. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....	168
Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	168
<b>Tabela 47. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup> .....</b>	<b>170</b>
<b>Tabela 48. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....</b>	<b>171</b>
<b>Tabela 49. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....</b>	<b>171</b>
Tabela 50. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	172

---

---

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I .....26

**Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II .....34**

---

## 10. Bibliografia

1. ACR, Singh J.A., Saag K.G., Louis Bridges Jr. S. i in., *2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*, Arthritis Care & Research 2016, 68 (1): 1-26
  2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
  3. Aletaha D., Smolen J., *The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis*, Clin Exp Rheumatol 2005, 23 (39): 100-108
  4. Azevedo A.F.B., Petribú K.C.L., Lima M.N. i in., *Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy*, Rev Assoc Med Bras 2015, 61 (2): 126-131
  5. Bruce B., Fries J.F., *The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications*, Health and Quality of Life Outcomes 2003, 1: 20: 1-6
  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. Cutolo M., Kitas G.D., van Riel P., *Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: Going beyond the joint*, Seminars in Arthritis and Rheumatism 2014, 43: 479-488
  8. 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
  9. Dworkin R.H., Turkb D.C., Farrarc J.T., *Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations*, Pain 2005, 9-19
  10. Dziadek K., Leconte D., Gajowniczek E., *Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby*, Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, 2017 r.
  11. European Medicines Agency, *Human medicines highlights 2016*, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/01/WC500219736.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/01/WC500219736.pdf) (data dostępu: 09.08.2017 r.)
-

- 
12. EULAR, Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J. i in., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update*, Ann Rheum Dis, Online First: 06 March 2017, 1-18
  13. Flouri I., Markatseli T.E., Voulgari P.V i in., *Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: low rates of remission and 5-year drug survival*, Semin Arthritis Rheum. 2014,43 (4): 447-57
  14. 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
  15. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
  16. Greenberg J.D., Reed G., Decktor D., i in. *A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry*. Ann Rheum Dis. 2012, 71 (7): 1134-42
  17. Hawker G.A, Mian S., Kendzerska T i French M., *Measures of Adult Pain*, Arthritis Care & Research 2011, 63 (11): 240-252
  18. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 25.07.2017 r.)
  19. 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
  20. Millan J., Pinto X., Munoz A. i in., *Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention*, Vascular Health and Risk Management 2009, 5: 757-765
  21. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, PLoS Med 2009, 6 (7), <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable> (data dostępu: 09.08.2017 r.)
-

- 
22. NICE, *Rheumatoid arthritis in adults: management*, Clinical guideline cg79, Published: 25 February 2009 (last update: December 2015)
  23. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 09.08.2017 r.)
  24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r.
  25. 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
  26. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013-1020
  27. Siudzińska A., Łobos M., Sujecki A. i Paradowski M., *Analiza porównawcza wyników oznaczeń laboratoryjnych biomarkerów zapalenia – wskaźnika sedymentacji krwinek czerwonych (ESR) i białka C-reaktywnego (CRP) w stanach zapalnych u pacjentów hospitalizowanych*, Folia Medica Lodziensia 2013, 40 (2): 207-233
  28. Taylor P.C., Moore A., Vasilescu R. i in., *A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective*, Rheumatol Int 2016, 36: 685-695
  29. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
  30. Van Vollenhoven R., Fleischmann R., Cohen S. i in., *Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis*, N Engl J Med. 2012, 367 (6): 508-519
  31. Wells G., Becker J. C., Teng J. i in., *Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and*
-





42. European Medicines Agency, *Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes of the meeting on 19–22 June 2017*, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2017/08/WC500232800.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/08/WC500232800.pdf) (data dostępu: 07.08.2017 r.)

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:**

43. Dougados M., van der Heijde D., Chen Y. C. i in., *Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study*, *Ann Rheum Dis.* 2017, 76 (1): 88-95
44. Emery P., Blanco R., Maldonado Cocco J. i in., *Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis*, *RMD Open.* 2017, 3 (1)
45. Feist E., Burmester G. R., *Small molecules targeting JAKs—a new approach in the treatment of rheumatoid arthritis*, *Rheumatology* 2013, 52 (8): 1352-1357
46. Guidelli G. M., Barskova T., Giuseppina Brizi M. i in., *One year in review: Novelties in the treatment of rheumatoid arthritis*, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2015, 33 (1): 102-108
47. Keystone E. C., Taylor P. C., Drescher E. i in., *Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate*, *Ann Rheum Dis.* 2015, 74 (2): 333-40
48. Kremer J. M., Genovese M. C., Keystone E. i in., *Effects of baricitinib on Lipid, Apolipoprotein, and Lipoprotein Particle Profiles in a Phase IIb Study of Patients With Active Rheumatoid Arthritis*, *Arthritis Rheumatol.* 2017, 69 (5): 943-952
49. Kubo S., Nakayamada S., Tanaka Y., *Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis*, *Expert Rev Clin Immunol.* 2016, 12 (9): 911-919
50. Kuriya B., Cohen M. D., Keystone E., *Baricitinib in rheumatoid arthritis: evidence-to-date and clinical potential*, *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2017, 9 (2): 37-44
51. NIHR HSRIC, *Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (structured abstract)*, *HTA Database* 2015, 4
52. Tanaka Y., Emoto K., Cai Z. i in., *Efficacy and Safety of baricitinib in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Background Methotrexate Therapy: A 12-week, Double-blind, Randomized Placebo-controlled Study*, *J Rheumatol.* 2016, 43 (3): 504-11



- 
53. Tanaka Y., Ishii T., Cai Z. i in., *Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: A 52-week, randomized, single-blind, extension study*, Mod Rheumatol. 2017, 25: 1-10
54. Van Vollenhoven R. F., *Small molecular compounds in development for rheumatoid arthritis*, Current Opinion in Rheumatology 2013, 25 (3): 391-397
-