



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq™ (upadacytytib) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem)

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa

Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 17.01.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111
zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

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

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

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

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

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 AbbVie Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	23
3.3. Ocena jakości badań.....	23
3.4. Strategia wyszukiwania	24
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	26
3.6. Badania włączone	29
3.6.1. Opracowania wtórne	32
3.6.2. Badania pierwotne – porównanie bezpośrednie	32
3.6.1. Badania pierwotne – metaanaliza sieciowa	46
3.6.2. Dodatkowe publikacje	72
3.7. Ekstrakcja danych.....	72
3.8. Ocena jakości informacji	73
3.8.1. Badanie SELECT-COMPARE	73
3.8.2. Badania włączone do NMA	75

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	83
3.9.1. Zasady ogólne.....	83
3.9.2. Metodyka NMA.....	86
4. Ocena skuteczności upadacytynibu względem adalimumabu.....	91
4.1. Odpowiedź ACR.....	92
4.2. Aktywność choroby	94
4.2.1. Remisja i niska aktywność choroby	94
4.2.2. Zmiana aktywności choroby	97
4.2.3. Ocena aktywności choroby w skali VAS	99
4.2.4. Ocena obrzęknięcia i bolesności stawów	100
4.2.5. Wskaźniki ostrej fazy.....	101
4.3. Ocena jakości życia.....	101
4.3.1. Stopień niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI.....	101
4.3.2. Ocena jakości życia w skali SF-36	104
4.3.3. Ocena nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F.....	104
4.4. Ocena natężenia bólu	105
4.4.1. Ocena w skali VAS.....	105
4.5. Ocena porannej sztywności stawów.....	106
4.6. Ocena progresji radiologicznej	106
5. Ocena bezpieczeństwa upadacytynibu względem adalimumabu	109
5.1. Zgony.....	109

5.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	111
5.3. Zdarzenia niepożądane.....	112
5.4. Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych	119
5.5. Wyniki badań laboratoryjnych.....	124
6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa upadacytyribu względem komparatorów (NMA).....	126
6.1. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej - I linia leczenia	126
6.1.1. Odpowiedź ACR 20.....	127
6.1.2. Odpowiedź ACR 50.....	131
6.1.3. Odpowiedź ACR 70.....	135
6.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	140
6.2. Wyniki NMA – I linia leczenia	142
6.2.1. ACR 20	143
6.2.2. ACR 50	144
6.2.3. ACR 70	145
6.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	145
6.3. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej - II linia leczenia	146
6.3.1. Odpowiedź ACR 20.....	147
6.3.2. Odpowiedź ACR 50.....	149
6.3.3. Odpowiedź ACR 70.....	151
6.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	153

6.4. Wyniki NMA – II linia leczenia	154
6.4.1. ACR 20	155
6.4.2. ACR 50	156
6.4.3. ACR 70	156
6.4.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	157
7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	158
7.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	158
7.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	158
7.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	165
7.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	166
7.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	169
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	170
8. Ograniczenia.....	171
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	174
10. Dyskusja.....	183
11. Załączniki	187
11.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	188
11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	191
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	192
11.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	194
11.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	199

11.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	202
11.6.1. Badanie SELECT-COMPARE	202
11.6.2. Badania włączone do NMA	208
11.7. Skuteczność UPA po zmianie terapii z ADA.....	318
11.8. Upadacytytib w monoterapii	319
11.8.1. Charakterystyka badania <i>SELECT-MONOTHERAPY</i>	319
11.8.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	322
11.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	323
11.10. Skale oceny jakości badań	360
11.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	365
11.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	366
12. Spis tabel	368
13. Spis rysunków	374
14. Bibliografia.....	375

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABT	abatacept
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR20	ang. <i>American College of Rheumatology 20% improvement</i> – 20-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR50	ang. <i>American College of Rheumatology 50% improvement</i> – 50-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR70	ang. <i>American College of Rheumatology 70% improvement</i> – 70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALC	bezwzględna liczba limfocytów
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANA	anakinra
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii
anty-CCP	ang. <i>anti-cyclic citrullinated protein antibody</i> – przeciwciało przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
anty-CD4	przeciwciało przeciwko glikoproteinie CD4
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AP	ang. <i>anteroposterior</i> – rodzaj rzutu w jakim wykonywane jest badanie RTG
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu
AZA	azatiopryna
BAR	baricytynib
BCG	ang. <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> – szczepionka przeciw gruźlicy opracowana przez Alberta Calmette'a i Camille'a Guérina
BID	łac. <i>bis in die</i> – dwa razy dziennie
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
CAC	ang. <i>Cardiovascular Adjudication Committee</i> – Komitet orzekający w sprawie chorób układu sercowo-naczyniowego
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – kliniczny wskaźnik aktywności choroby
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Skrót	Rozwinięcie
CERT	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CINAHL	ang. <i>Current Index to Nursing and Allied Health Literature</i> – Aktualny indeks literatury pielęgniarskiej i pokrewnej
C _{max}	maksymalne stężenie leku w osoczu
COX-2	cyklooksigenaza-2
CPK	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
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CTCNCI	ang. <i>The Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute</i> – powszechne kryteria toksyczności wg Narodowego Instytutu Raka
CyA	cyklosporyna A
CYC	ang. <i>cyclophosphamide</i> – cyklofosfamid
CYP3A4	cytochrom P450 3A4
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności choroby
DAS28	ang. <i>Disease Activity Score 28</i> – wskaźnik aktywności choroby w którym ocenie poddano 28 stawów
DAS28 (CRP)	ang. <i>Disease Activity Score 28 C-reactive protein</i> – wskaźnik aktywności choroby w którym ocenie poddano 28 stawów, obliczony z wykorzystaniem wartości CRP
DAS28 (ESR)	ang. <i>Disease Activity Score 28 erythrocyte sedimentation rate</i> – wskaźnik aktywności choroby w którym ocenie poddano 28 stawów, obliczony z wykorzystaniem wartości ESR
DAS44 (ESR)	ang. <i>Disease Activity Score 44 erythrocyte sedimentation rate</i> – wskaźnik aktywności choroby w którym ocenie poddano 44 stawy, obliczony z wykorzystaniem wartości ESR
DB	ang. <i>double blind</i> – podwójne zaślepienie
DECER	decernotinib
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DVT	ang. <i>deep venous thrombosis</i> – zakrzepicy żył głębokich
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European public assessment report</i> – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESR	ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> – wskaźnik opadania erytrocytów
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>The European League against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna
FACIT	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych

Skrót	Rozwinięcie
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja objęta pełną analizą
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FILGO	filgotinib
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – współczynnika przesączania kłębuszkowego
GGN	górna granica normy
GOL	golimumab
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia
Hbc Ag	antygen powierzchniowy obecny w zapaleniu wątroby typu B
Hbs Ag	antygen powierzchniowy obecny w zapaleniu wątroby typu B
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HBV DNA	ang. <i>hepatitis B virus DNA</i> – materiał genetyczny, kwas dezoksyrybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu B
HCQ	hydroksychlorochina
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HCV Ab	przeciwciało świadczące o obecności wirusa zapalenia wątroby typu C
HCV RNA	ang. <i>hepatitis C virus RNA</i> – materiał genetyczny, kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C
HDL	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HIV Ab	antygen powierzchniowy obecny u chorych zarażonych HIV
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – wysoko czułe białko C-reaktywne
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
I ²	współczynnik opisujący heterogeniczność
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IL	interleukina
INF	infliksymab
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IRT	ang. <i>Interactive Response Technology</i> – technologia interaktywnej odpowiedzi
IS	istotność statystyczna
JAK	ang. <i>Janus-activated kinases</i> – kinazy janusowe
KLA	clazakizumab
ksLMPCh	konwencjonalne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

Skrót	Rozwińnięcie
kw	ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe
LDL	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości
LEF	leflunomid
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
LOCF	ang. <i>last-observation-carried-forward</i> – metoda analizy wyników z wykorzystaniem danych uzyskanych dla ostatniej obserwacji chorego
LTE	ang. <i>long-term extension</i> – długookresowe przedłużenie badania
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza istotna klinicznie różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDRD	ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> – wzór za pomocą którego można określić wartość GFR
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
MMF	ang. <i>mycophenolate mofetil</i> – mykofenolan mofetylu
mono	monoterapia
mTSS	ang. <i>van der Heijde – modified total Sharp score</i> – zmodyfikowana skala Sharpa Van der Heijde
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NMSC	ang. <i>non-melanoma skin cancer</i> – rak skóry niebędący czerniakiem
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
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	odczyn Biernackiego
OBS	okres obserwacji
OKZ	olokizumab
OLE	ang. <i>open-label extension</i> – przedłużona faza otwarta badania
OLT	ang. <i>open-label clinical trial</i> – badanie otwarte

Skrót	Rozwinięcie
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PA	ang. <i>posteroanterior</i> – rodzaj rzutu w jakim wykonywane jest badanie RTG
PAT	pateclizumab
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PCS	ang. <i>physical component score</i> – wynik podskali oceny fizycznej kwestionariusza SF-36
PE	ang. <i>pulmonary embolism</i> – zatorowość płucna
PEFI	peficitinib
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PPD	badanie diagnostyczne wykonywane w profilaktyce i rozpoznawaniu gruźlicy
PPS	ang. <i>per-protocol set</i> – populacja objęta analizą, zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
Q1W	ang. <i>quque 1 week</i> – raz na tydzień
Q2W	ang. <i>quque 2 weeks</i> – raz na 2 tygodnie
Q4W	ang. <i>quque 4 weeks</i> – raz na 4 tygodnie
Q8W	ang. <i>quque 8 weeks</i> – raz na 8 tygodnie
QD	łac. <i>quaque die</i> – raz dziennie
QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
QTc	wartość QT skorygowana o częstość akcji serca
QTcF	QTc z zastosowaną korekcją Fridericia
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
RCTC	ang. <i>the Rheumatology Common Toxicity Criteria</i> – powszechnie kryteria toksyczności stosowane w reumatologii
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatoidalny
rhTNFR-Fc	ang. <i>recombinant human tumor necrosis factor receptor-Fc</i> – rekombinowany ludzkim białkiem fuzyjnym receptor czynnika martwicy nowotworu-Fc
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTG	zdjęcie rentgenowskie
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów

Skrót	Rozwinięcie
s.c.	łac. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
SB	ang. <i>single blind</i> – pojedyncze zaślepienie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczony wskaźnik aktywności choroby
SF-36	ang. <i>6-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SJC	ang. <i>swollen joint count</i> – liczba obrzmiałych stawów
SSZ	sulfasalazyna
SUCRA	ang. <i>surface under the cumulative ranking</i> – ocena powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową
TOC	tocilizumab
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TID	łac. <i>ter in die</i> – trzy razy dziennie
TJC	ang. <i>tender joint count</i> – liczba tkliwych/bolesnych stawów
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
TNFi	inhibitor TNF
TOF	tofacytynib
UPA	upadacytynib
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VTE	ang. <i>venous thromboembolic events</i> – żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
wzw typu B	wirusowe zapalenie wątroby typu B
wzw typu C	wirusowe zapalenie wątroby typu C
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Rinvoq™ (upadacytytib, UPA) stosowanego w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, 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 w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”*, wersja 6.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY	POP ULA CJA	<p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej aktywności choroby (DAS28¹ >5,1 lub DAS² >3,7 lub SDAI³ >26), u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy nieleczeni uprzednio w ramach Programu lekowego (tj. nieleczeni uprzednio lekami anty-TNF, anty-IL-6 i inhibitorami JAK⁴) – I linia leczenia chorzy po niepowodzeniu terapii w ramach Programu lekowego (po terapii anty-TNF⁵) - II linia leczenia <p>W przypadku występowania innych postaci RZS, tj. chorych z postacią uogólnioną RZS (zespół Stilla 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)</p> <p>Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p>
	INTE RW ENC JA	<p>Produkt leczniczy Rinvoq™ (upadacytytib)</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego upadacytytib dla dorosłych chorych na RZS wynosi 15 mg, 1 raz na dobę w postaci tabletek doustnych o przedłużonym uwalnianiu</p> <p>UPA (upadacytytib) podaje się w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii</p> <p>W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie badania dotyczące stosowania UPA w skojarzeniu z MTX</p>

¹ DAS28, ang. *Disease Activity Score 28* – wskaźnik aktywności choroby w którym ocenie poddano 28 stawów

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

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

⁴ JAK, ang. *Janus kinase* – kinaza janusowa

⁵ TNF, ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">KOMPARATOR</p>	<p>Leki biologiczne 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)</i> – załącznik B.33:</p> <p>I. Linia leczenia w Programie lekowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibitory anty-TNF: adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CERT), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF); - inhibitor IL-6: tocilizumab (TOC); - inhibitory JAK: tofacytyrib (TOF) i baricytyrib (BAR); <p>II. Linia leczenia w Programie lekowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibitor IL-6: tocilizumab (TOC); <p>inhibitory JAK: tofacytyrib (TOF) i baricytyrib (BAR)</p> <p>Włączano wyłącznie badania, w których stosowano wyżej wymienione produkty lecznicze w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), sulfasalazyną (SSZ) czy leflunomidem (LEF). Nie włączano badań, w których leki te stosowane były w monoterapii.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR; • ocena aktywności choroby (m.in. na podstawie wskaźników DAS, DAS28, SDAI, CDAI czy skali VAS⁶); • ocena porannej sztywności stawów; • ocena natężenia bólu; • ocena jakości życia; • ocena progresji radiologicznej choroby (np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde); • profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych). <p>W przypadku badań RCT włączanych do NMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności na podstawie odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR; • ocena bezpieczeństwa na podstawie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem <p>Do NMA włączano wyłącznie badania, w których wyżej wymienione punkty końcowe oceniano w czasie 3 i/lub 6 miesięcy.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną; • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną; • Badania jednoramienne (tylko jeśli nie zostaną odnalezione badania z grupą kontrolną); • Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne). • Publikacje w językach: polskim i angielskim; • Publikacje pełnotekstowe (dopuszczono uwzględnienie w NMA wyników badań zakończonych, nieopublikowanych dla interwencji badanej pochodzących z rejestrów badań klinicznych)
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">BADANIA</p>	<p>Przeglądy systematyczne: <i>Bechman 2019, Bechamn 2019a, Jegatheeswaran 2019, Song 2019, Song 2019a oraz Wenhui 2019</i></p> <p>Badania pierwotne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) porównanie bezpośrednio UPA+MTX vs ADA+MTX – badanie RCT <i>SELECT-COMPARE</i> 2) metaanaliza sieciowa (NMA) (54 badania RCT) <p>Dodatkowa analiza bezpieczeństwa: ChPL Rinvoq™, FDA 2019, WHO UMC</p>

⁶ VAS, ang. *Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa

W ramach oceny skuteczności przeprowadzono:

- 1) porównanie bezpośrednie UPA+MTX względem ADA+MTX
- 2) porównanie pośrednie (NMA) dla porównania UPA+MTX względem komparatorów. NMA przeprowadzono w podziale na I i II linię leczenia na podstawie ACR 20, ACR 50 i ACR 70

Wyniki porównania bezpośredniego UPA+MTX względem ADA+MTX wskazują, że UPA jest lekiem o znacznie wyższej skuteczności w porównaniu do ADA m.in. w zakresie:

- odsetków chorych, u których odnotowano odpowiedź ACR 20, ACR 50 oraz ACR 70 w czasie 12, 26 oraz 48 tygodni;
- odsetków chorych, u których uzyskano remisję oraz niską aktywność choroby ocenianą w skalach DAS28, CDAI i SDAI w okresach obserwacji wynoszących 12, 26 i 48 tygodni
 - analiza częstości występowania remisji choroby w skali DAS28(CRP) w podgrupach wyodrębnionych ze względu na zastosowane uprzednio leczenie bLMPCH wskazała na porównywalne wyniki, co jednoznacznie potwierdza możliwość wnioskowania o skuteczności analizowanej interwencji na podstawie badania *SELECT-COMPARE* zarówno w I, jak i w II linii leczenia w Programie lekowym, czyli bez względu na wcześniejsze leczenie biologiczne
- zmian aktywności choroby w skalach DAS28 (CRP), SDAI i CDAI względem wartości początkowych we wszystkich okresach obserwacji;
- poprawy jakości życia na podstawie HAQ-DI i SF-36 w czasie 12, 26 i 48 tygodni;
- redukcji natężenia bólu na podstawie skali VAS we wszystkich okresach obserwacji;

[Redacted content]

W ramach oceny bezpieczeństwa przeprowadzono:

- 1) porównanie bezpośrednie UPA+MTX względem ADA+MTX
- 2) porównanie pośrednie (NMA) dla porównania UPA+MTX względem komparatorów. NMA przeprowadzono w podziale na I i II linię leczenia na podstawie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem

Wyniki porównania bezpośredniego UPA+MTX względem ADA+MTX:

- brak różnic pomiędzy UPA i ADA w odniesieniu do częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem oraz ciężkich zakażeń ogółem) w czasie 26 i 48 tygodni.
- brak różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i w większości analizowanych kategorii zaburzeń w czasie 26 tygodni. Jedynym zdarzeniem obserwowanym istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej w czasie 26 tygodni były zaburzenia wątroby ogółem (odpowiednio 6,6% vs 3,7%), które obejmowały głównie przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wykazane w badaniach laboratoryjnych;
- w czasie 48 tygodni częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była wyższa w grupie kontrolnej (294,8 zdarzeń/100 pacjentolat) niż w grupie badanej (266,4 zdarzeń/100 pacjentolat);
- brak znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych czy zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (potwierdzone orzeczeniem komisji ekspertów), a także perforacji przewodu pokarmowego.

BEZ
PIE
CZE
ŃST
WO

[Redacted content]

DOD
ATK
OW
A
OCE
NA
BEZ
PIE
CZE
ŃST
WA

- ChPL Rinvoq™: działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej były zakażenia górnych dróg oddechowych (bardzo często). Inne zaburzenia z tej kategorii działań niepożądanych występowały niezbyt często. Do działań niepożądanych występujących często zaliczono również neutropenię, hipercholesterolemię, kaszel, nudności, gorączkę oraz wzrost wyników badań diagnostycznych takich jak CPK, AIAT, AspAT oraz zwiększenie masy ciała;
- FDA 2019: najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności, kaszel oraz gorączka.
- Rekord WHO UMC: najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

WNIOS
KI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Rinvoq™ w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysoce skuteczną metodę terapii w leczeniu RZS.

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 w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Rinvoq™ (upadacytytib, UPA) stosowanego w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi 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 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 w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.*

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa upadacetynybu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (Europejska ds. Agencja Leków), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁷ (ADRReports – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.6.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

⁷ 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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 11.10 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (reumatoidalne zapalenie stawów) oraz interwencji badanej (upadacytytib). Strategia została następnie uzupełniona o słowa kluczowe dotyczące komparatorów, dla których poszukiwano badań randomizowanych do metaanalizy sieciowej (NMA).

Celem przeglądu było odnalezienie zarówno badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji i komparatorów względem placebo oraz porównania komparatorów pomiędzy sobą mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego.

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. Należy jednak podkreślić, że ograniczenie do metodyki badań odnosiło się wyłącznie do badań porównujących interwencję badaną lub komparatory względem placebo lub komparatorów pomiędzy sobą.

Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. 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.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC 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 upadacytynibu w leczeniu RZS, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również 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 eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych. Co więcej, umożliwiła ona również odnalezienie badań dotyczących porównania interwencji badanej i komparatorów względem placebo oraz komparatorów pomiędzy sobą.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej aktywności choroby (DAS28⁸ >5,1 lub DAS⁹ >3,7 lub SDAI¹⁰ >26), u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy nieleczeni uprzednio w ramach Programu lekowego (tj. nieleczeni uprzednio lekami anty-TNF, anty IL-6 i inhibitorami JAK¹¹) – I linia leczenia • chorzy po niepowodzeniu terapii w ramach Programu lekowego (po terapii anty-TNF¹²) - II linia leczenia 	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę, dzieci</p>

⁸ DAS28, ang. *Disease Activity Score 28* – wskaźnik aktywności choroby w którym ocenie poddano 28 stawów

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

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

¹¹ JAK, ang. *Janus kinase* – kinaza janusowa

¹² TNF, ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>W przypadku występowania innych postaci RZS, tj. chorych z postacią uogólnioną RZS (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)¹³.</p> <p>Komentarz: Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została doprecyzowana zapisami wnioskowanego programu lekowego.</p>	
Interwencja	<p>Zgodnie z ChPL Rinvoq™:</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego upadacytytib dla dorosłych chorych na RZS wynosi 15 mg, 1 raz na dobę w postaci tabletek doustnych o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p>UPA (upadacytytib) podaje się w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii.</p> <p>W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie badania dotyczące stosowania UPA w skojarzeniu z MTX¹⁴.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparator	<p>Leki biologiczne 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)</i> – załącznik B.33:</p> <p>III. Linia leczenia w Programie lekowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibitory anty-TNF: adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CERT), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF); - inhibitor IL-6: tocilizumab (TOC); - inhibitory JAK: tofacytytib (TOF) i baricytytib (BAR); <p>IV. Linia leczenia w Programie lekowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibitor IL-6: tocilizumab (TOC); - inhibitory JAK: tofacytytib (TOF) i baricytytib (BAR) <p>Włączano wyłącznie badania, w których stosowano wyżej wymienione produkty lecznicze w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), sulfasalazyną (SSZ) czy leflunomidem (LEF). Nie włączano badań, w których leki te stosowane były w monoterapii.</p>	Niezgodny z założonymi.
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane dla porównań UPA lub komparator względem placebo lub dla porównań komparatorów</p>	n/d

¹³ 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

¹⁴ wyniki dotyczące zastosowania UPA w monoterapii w porównaniu z MTX w monoterapii przedstawiono na podstawie badania *SELECT-MONOTHERAPY* w załączniku

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	pomiędzy sobą, na podstawie, których będzie można wykonać NMA.	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych (jeśli konieczne będzie włączenie badania jednoramiennego, tj. nie zostaną odnaleziona badania z grupą kontrolną).	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR; ocena aktywności choroby (m.in. na podstawie wskaźników DAS, DAS28, SDAI, CDAI czy skali VAS¹⁵); ocena porannej sztywności stawów; ocena natężenia bólu; ocena jakości życia; ocena progresji radiologicznej choroby (np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde); profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych). <p>W przypadku badań RCT¹⁶ włączanych do NMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności na podstawie odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR; ocena bezpieczeństwa na podstawie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem <p>Komentarz: Do NMA włączano wyłącznie badania, w których wyżej wymienione punkty końcowe oceniano w czasie 3 i/lub 6 miesięcy.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną.</p> <p>Badania jednoramienne (tylko jeśli nie zostaną odnaleziona badania z grupą kontrolną)</p> <p>Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p> <p>Publikacje pełnotekstowe</p>	<p>Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.</p> <p>Publikacje w językach innych niż polski i angielski.</p> <p>Niezgodne z założonymi.</p>

¹⁵ VAS, ang. *Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa

¹⁶ RCT, ang. *randomised controlled trial* – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz: dopuszczono uwzględnienie w NMA wyników badań zakończonych, nieopublikowanych dla interwencji badanej pochodzących z rejestrów badań klinicznych	
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<u>Dodatkowe dane</u>	Nie zgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny 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.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 6 953 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono łącznie 16 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 55 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;

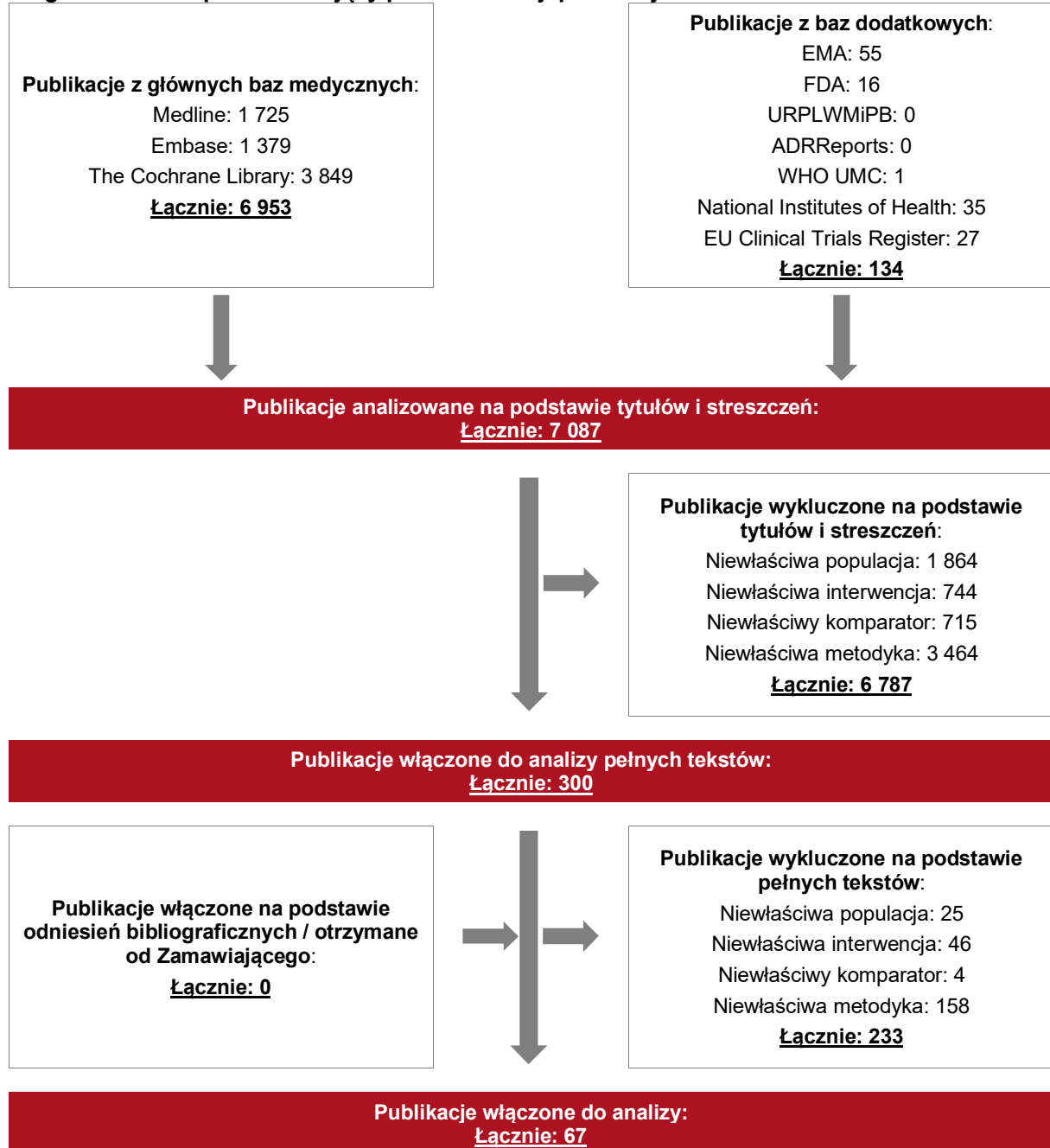
-
- stronę internetową ADRReports, na której nie odnaleziono rekordów;
 - stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 67 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁷ (Rysunek 1). 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 11.9

¹⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (*Bechman 2019*, *Bechamn 2019a*, *Jegatheeswaran 2019*, *Song 2019*, *Song 2019a* oraz *Wenhui 2019*) spełniających kryterium populacji i interwencji zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*.

Wszystkie odnalezione publikacje (z wyjątkiem *Jegatheeswaran 2019*) otrzymały kategorię IA, co oznacza, że zgodnie z klasyfikacją AOTMiT zawierały metaanalizę. Jedynie 2 publikacje (*Bechman 2019* i *Song 2019a*) nie uzyskały maksymalnej liczby punktów w skali Cook (przyznano im po 4/5 z powodu braku krytycznej oceny wiarygodności). Ogólna ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR¹⁸ 2 wykazała, że prawie wszystkie przeglądy charakteryzowały się bardzo niską jakością, a tylko jeden przegląd (*Bechman 2019a*) uzyskał wynik świadczący o niskiej jakości.

Cele analizowanych przeglądów systematycznych sprowadzały się do porównania korzyści i ryzyka jakie wiązały się z przyjmowaniem inhibitorów JAK, u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Wnioski oraz pełna ocena krytyczna odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 11.4 i 11.5

3.6.2. Badania pierwotne – porównanie bezpośrednie

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 4 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa upadacytynibu stosowanego w skojarzeniu z MTX, tj.:

- badanie *SELECT-COMPARE* (publikacje *Fleischmann 2019* i *Fleischmann 2019a*);
- badanie *SELECT-BEYOND* (publikacja *Genovese 2018*);
- badanie *SELECT-NEXT* (publikacja *Burmester 2018*);
- badanie *SELECT-SUNRISE* (rekord *NCT02720523*).

¹⁸ AMSTAR, ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz

Należy jednak podkreślić, że jedynym badaniem zawierającym porównanie UPA+MTX z aktywnym komparatorem było badanie *SELECT-COMPARE*, dlatego zgodnie z kryteriami włączenia badań do analizy zdecydowano o włączeniu do analizy głównej wyłącznie tego badania, natomiast wyniki dla porównań z placebo pochodzące z badania *SELECT-COMPARE* oraz z pozostałych badań zostaną wykorzystane w NMA.

Zidentyfikowano również badanie *SELECT-MONOTHERAPY*, które nie spełniało kryteriów włączenia do analizy ze względu na fakt, że uczestnicy badania stosowali upadacytytib w monoterapii. W związku z zapisem w ChPL Rinvoq™ wskazującym na możliwość zastosowania UPA również w monoterapii zdecydowano o przedstawieniu uzupełniająco skróconej charakterystyki tego badania oraz najważniejszych wyników. Informacje te przedstawiono w załączniku (rozdział 11.8).

3.6.2.1. Charakterystyka badania *SELECT-COMPARE*

Zidentyfikowano 1 badanie randomizowane *SELECT-COMPARE* dotyczące porównania upadacytynibu względem adalimumabu stosowanych w skojarzeniu z MTX, opublikowane w 2 publikacjach: *Fleischmann 2019* oraz *Fleischmann 2019a*.

Wyniki analizy uzupełniono o dodatkowe dane przedstawione w publikacji EMA 2019.

W badaniu tym grupę kontrolną stanowiło również placebo, jednak ze względu na fakt, iż nie zostało ono zdefiniowane jako komparator nie przedstawiano wyników względem PLC (placebo) w głównej części analizy. Wyniki te wykorzystano w ramach metaanalizy sieciowej.

W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy, u których co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem udziału w badaniu dokonano rozpoznania aktywnego RZS zgodnie z kryteriami ACR (Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne) EULAR (Europejska Liga Antyreumatyczna) z 2010 roku. Warunkiem koniecznym włączenia chorego do badania było stosowanie MTX przez okres co najmniej 3 miesięcy (w stabilnej dawce wynoszącej od 15 do 25 mg/tydz. lub ≥ 10 mg/tydz. w przypadku braku tolerancji względem dawki 15 mg) na co najmniej 4 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki badanego produktu leczniczego. Chorzy włączeni do badania kontynuowali terapię MTX.

Liczebność populacji w badaniu była wysoka i obejmowała 651 chorych w grupie badanej oraz 327 chorych w grupie kontrolnej ADA+MTX. Większość uczestników stanowiły kobiety w wieku

wynoszącym średnio 54 lata wśród których do 10% eksponowanych było uprzednio na leczenie biologiczne. Zgodnie z wartościami początkowymi DAS28(CRP)¹⁹ uczestnicy badania charakteryzowali się wysoką aktywnością choroby.

Szczegółowa ocena krytyczna badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 11.6.

¹⁹ DAS28 (CRP), ang. *Disease Activity Score 28 C-reactive protein* – wskaźnik aktywności choroby w którym ocenie poddano 28 stawów, obliczony z wykorzystaniem wartości CRP

3.6.2.2. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 11.6 Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 2

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019, Fleischmann 2019a)

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź ACR 20/50/70	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę w kryteriach ACR odpowiednio o 20, 50 i 70%. W ramach ACR oceniane było zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie wartości 3 spośród 5 parametrów, tj. ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego, ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niesprawności, poziomu wskaźników ostrej fazy (stężenia CRP²⁰ lub wartości OB²¹).</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła częstość występowania odpowiedzi ACR20 w 12 tyg., a dodatkowymi punktami końcowymi ocenianymi podczas wszystkich wizyt kontrolnych były: częstość występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70²².</p>	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	<p>Jako minimalną, istotną klinicznie zmianę dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20 [CADTH 2018].</p> <p>Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym, ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia. Wykazano również korelację ACR względem zwalidowanej, istotnej klinicznie skali DAS28 [Dougados 2009].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
Wskaźnik DAS28	<p>Na wynik wskaźnika DAS28 składa się dokonanie przez badaczy oceny następujących parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczby tkliwych i obrzękniętych stawów (28 stawów); • wartości ESR/stężenia CRP; • ogólnej ocena aktywności choroby ocenionej przez chorego [Wells 2009, Felson 1995, Prevoo 1995]. <p>W badaniu jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano częstość występowania remisji choroby, zdefiniowanej poprzez</p>	Obniżenie wartości wskaźnika DAS28 świadczy o mniejszej aktywności choroby, a tym samym o lepszej skuteczności leczenia.	<p>Ocena aktywności choroby pozwala określić aktualny stan chorego oraz skuteczność zastosowanej przez lekarza farmakoterapii.</p> <p>Wskaźnik DAS28 umożliwia dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż pojedynczy pomiar, cechuje się również odpowiednią czułością, która pozwala na ocenę nawet niewielkich zmian w aktywności choroby.</p>

²⁰ CRP, ang. *C Reactive Protein* – białko C-reaktywne

²¹ OB., odczyn Biernackiego

²² ACR20, ACR50 i ACR70 – 20, 50 i 70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>wynik w skali DAS28 uwzględniający stężenie białka c-reaktywnego (DAS28 (CRP)) o wartości <2,6 oznaczony w 12 tyg. Dodatkowo podczas każdej z wizyt oceniano częstość występowania niskiej aktywności choroby (wynik w skali DAS28 (CRP) ≤3,2), częstość występowania remisji choroby (wynik w skali DAS28 (CRP) <2,6) oraz zmianę w skali DAS28 (CRP) względem wartości początkowych w 12. i 24. tyg. badania.</p>		<p>Wyróżnia się następujące kategorie aktywności choroby wyrażane wskaźnikiem DAS28:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <2,6 – remisja; • ≤3,2 – mała aktywność choroby; • >3,2 i ≤5,1 – umiarkowana aktywność choroby; • >5,1 pkt. – duża aktywność choroby [Anderson 2012]. <p>Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt [Fransen 2005].</p> <p>Dla populacji chorych na RZS, MCID dla wskaźnika DAS28 (CRP) oraz DAS28-ESR wynoszą odpowiednio -1,02 i -1,17 [Ward 2015].</p>
<p>Wskaźnik CDAI (kliniczny wskaźnik aktywności choroby)</p>	<p>Za pomocą wskaźnika CDAI ocenia się liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów spośród 28 uwzględnionych we wskaźniku DAS28. Wskaźnik CDAI stanowi algebraiczną sumę: liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, aktywności choroby wg chorego oraz aktywność choroby wg lekarza. Brak parametru CRP w ocenie wskaźnika CDAI umożliwia jego szerokie użycie w codziennej praktyce klinicznej bez konieczności zlecenia badań laboratoryjnych [Salomon-Escoto 2011].</p> <p>W badaniu oceniano częstość występowania remisji choroby oraz częstość występowania niskiej aktywności choroby w 12. (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy), 26. i 48 tyg. wyrażonej w skali CDAI kolejno jako: CDAI ≤2,8 oraz CDAI ≤10.</p> <p>Dodatkowo mierzono zmianę aktywności choroby w skali CDAI w 12., 24., 48. tyg. badania względem wartości początkowych.</p>	<p>Obniżenie wartości wskaźnika CDAI świadczy o lepszej skuteczności leczenia.</p> <p>Im wyższa częstość występowania remisji i niskiej aktywności choroby, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>MCID (minimalna klinicznie istotna różnica) dla wskaźnika CDAI zależy od początkowej aktywności choroby i wynosi odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 u chorych z wysoką aktywnością choroby (CDAI >22); • 6 u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby (CDAI w zakresie od 10 do 22); • 1 u chorych z niską aktywnością choroby (CDAI <10) [Curtis 2015]. <p>Zmiana wartości CDAI w stosunku do wartości początkowych o 50% świadczy o niewielkiej odpowiedzi na leczenie, zmiana o 70% świadczy o umiarkowanej odpowiedzi na leczenie, a zmiana o 85% o znacznej odpowiedzi na leczenie. Wyniki te dobrze korelują z odpowiedzią ACR kolejno o 20, 50 i 70% [Aletaha 2012].</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wskaźnik SDAI	<p>Za pomocą wskaźnika SDAI ocenia się liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów spośród 28 zawartych we wskaźniku DAS28. Wskaźnik SDAI stanowi algebraiczną sumę: liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, wartości CRP, aktywności choroby wg chorego oraz aktywność choroby wg lekarza [Salomon-Escoto 2011].</p> <p>W badaniu oceniano częstość występowania remisji choroby oraz częstość występowania niskiej aktywności choroby wyrażonej w skali SDAI kolejno jako: SDAI $\leq 3,3$ oraz SDAI ≤ 11.</p> <p>Dodatkowo mierzono zmianę aktywności choroby w skali SDAI w 12., 24., 48. tyg. badania względem wartości początkowych.</p>	<p>Obniżenie wartości wskaźnika SDAI świadczy o lepszej skuteczności leczenia.</p> <p>Im wyższa częstość występowania remisji i niskiej aktywności choroby, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Zmiana wartości SDAI w stosunku do wartości początkowych o 50% świadczy o niewielkiej odpowiedzi na leczenie, zmiana o 70% świadczy o umiarkowanej odpowiedzi na leczenie, a zmiana o 85% o znacznej odpowiedzi na leczenie. Wyniki te dobrze korelują z odpowiedzią ACR kolejno o 20, 50 i 70% [Aletaha 2012].</p>
Remisja choroby zgodnie z kryteriami Booleana	<p>W czasie badania przeprowadzono ocenę częstości występowania remisji choroby zgodnej z kryteriami klasyfikacji RZS wg ACR i EULAR opartej na definicji Booleana (dodatkowy punkt końcowy oceniany na wszystkich wizytach kontrolnych), rozumianej jako osiągnięcie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczby obrzękniętych stawów wynoszącej ≤ 1 (spośród 28 stawów poddanych ocenie); • liczby tkliwych stawów wynoszącej ≤ 1 (spośród 28 stawów poddanych ocenie); • stężenia CRP o wartości ≤ 1 mg/dl; • aktywności choroby w ocenie chorego wynoszącej ≤ 1 (w skali VAS). 	<p>Im wyższa częstość występowania remisji, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Celem leczenia RZS jest m.in. uzyskanie remisji choroby, dlatego też w opinii analityków, punkty końcowe związane z remisją choroby można uznać za istotne klinicznie.</p>
Ocena aktywności choroby w skali VAS	<p>W 12., 24. i 48. tyg. badania za pomocą skali VAS mierzono zmianę aktywności choroby (w ocenie chorego oraz w ocenie badacza) względem wartości początkowych.</p> <p>Zakres skali wynosił od 0 mm do 100 mm, gdzie 0 oznaczało najlepszy możliwy stan zdrowia, a 100 najgorszy możliwy stan zdrowia.</p>	<p>Im niższy wynik w skali VAS (co odpowiada mniejszej aktywności choroby), tym leczenie jest skuteczniejsze.</p>	<p>Aktywność choroby jest związana z nasileniem objawów, a tym samym jakością życia, dlatego też w opinii analityków, punkty końcowe dotyczące aktywności choroby można uznać za istotne klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena obrzęknięcia i bolesności stawów	W badaniu oceniano zmianę wskaźników dotyczących oceny liczby obrzękniętych [0-66] oraz bolesnych [0-68] stawów względem wartości początkowych w 12., 24. i 48 tyg.	Im mniejsza liczba bolesnych/obrzękniętych stawów tym większa skuteczność leczenia.	W opinii EMA odnoszącej się do analizy klinicznej leków stosowanych w leczeniu RZS wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest m.in. remisja bólu stawów i remisja obrzęku stawów [EMA 2017].
Wskaźniki ostrej fazy (CRP)	W badaniu oceniano wskaźnik ostrej fazy który mierzono jako zmianę średniego stężenia CRP względem wartości początkowych [mg/l] w 12., 24. i 48 tyg.	Im niższe stężenie CRP tym większa skuteczność leczenia. Im większe obniżenie stężenia wskaźnika ostrej fazy względem wartości początkowych tym większa skuteczność leczenia.	Wartość stężenia białka C-reaktywnego odpowiada zmianom aktywności RZS w krótkim czasie [Jura-Półtorak 2011]. W opinii EMA dotyczących analizy klinicznej leków stosowanych w leczeniu RZS wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest remisja stanu zapalnego [EMA 2017]. Mediana wartości stężenia CRP u zdrowych ludzi wynosi 0,8 mg/l [Pepys 2003].
Ocena natężenia bólu	W badaniu mierzono zmianę w ocenie natężenia bólu w opinii chorego w skali VAS [od 0 do 100 mm] względem wartości początkowych w 12., 24. i 48 tyg. badania.	Im niższy wynik w skali VAS (co odpowiada ogólnemu zmniejszeniu odczuwania bólu), tym leczenie jest skuteczniejsze.	Objawy bólowe uznaje się za kluczowe w przypadku chorych na RZS. Z perspektywy chorego, złagodzenie lub wyeliminowanie bólu stanowi ważniejszy efekt terapeutyczny w porównaniu z uzyskaniem korzystnych zmian klinicznych w obrazie radiologicznym. Ból wpływa na obniżenie jakości życia chorego, na objawy zmęczenia i zaburzenia poznawcze [Cutolo 2014, Taylor 2016]. W przypadku chorych z RZS za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 11 pkt. w 100 mm skali VAS [Hawker 2011].
Ocena porannej sztywności stawów	Ocenę porannej sztywności stawów określono jako zmianę czasu trwania porannej sztywności stawów względem wartości	Im krótszy czas trwania porannej sztywności stawów	Z punktu widzenia chorego najważniejszymi objawami RZS są ból, obrzęk i sztywność stawów [Symmons 2010].

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	początkowych w 12., 24. i 48 tyg. badania. Punkt ten oceniano podczas każdej z wizyt kontrolnych.	tym wyższa skuteczność leczenia.	Ocena sztywności stawów służy jako składowa w ocenie aktywności choroby, dlatego w opinii analityków, punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.
Ocena progresji radiologicznej	<p>Ocena progresji radiologicznej w 26 i 48 tyg. choroby obejmowała:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania braku progresji radiologicznej (zdefiniowanej jako zmiana wartości mTSS o ≤ 0); • zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena ogólna w zmodyfikowanej skali Sharpa/van der Heijde (mTSS); • zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika nadżerek stawowych; • zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika zwężenia szpar stawowych. <p>W celu oceny progresji radiologicznej, podczas badań przesiewowych oraz w 26 tyg. (dodatkowo w 14 tyg., w przypadku chorych którzy otrzymali terapię ratunkową) wykonano zdjęcia rentgenowskie dłoni i stóp, które następnie poddano przeglądowi w sposób zaślepiony względem daty ich wykonania przez 2 niezależnych lekarzy. W przypadku braku porozumienia, ocenę przeprowadzał trzeci niezależny lekarz (orzekający). W ostatecznych wynikach badania przedstawiano wynik otrzymany z 2 najbliższych sobie ocen.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszym zniszczeniu strukturalnym stawów, tj. o większej skuteczności leczenia.	Nie jest znana wartość MCID dla progresji radiologicznej, jednakże zmiany radiologiczne świadczą o zniszczeniu strukturalnym stawów, a zatem o postępie choroby.
Wskaźnika HAQ-DI ²³	HAQ-DI jest to samodzielnie wypełniany przez chorego kwestionariusz, składający się z 20 pytań, które odnoszą się	Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku	Upośledzenie sprawności fizycznej spowodowane jest rozwojem RZS i

²³ HAQ-DI, ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index* – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>do 8 domen: ubieranie się/ dbanie o siebie, wstawanie, jedzenie, poruszanie się, higiena, zdolność chwytania, sięganie i czynności codzienne.</p> <p>Chorzy oceniają swoją zdolność do wykonywania powyższych czynności w czasie ostatniego tygodnia w oparciu o następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak jakichkolwiek trudności (0 pkt); • z pewnymi trudnościami (1 pkt); • z trudnością (2 pkt); • brak możliwości wykonania czynności (3 pkt). <p>Punkty przyznane każdej z czynności są sumowane i obliczany jest całkowity wynik średni mieszczący się w zakresie od 0 do 3 pkt, przy czym 0 pkt oznacza brak niepełnosprawności a wynik 3 pkt oznacza upośledzenie wykonywania ocenianych czynności o ciężkim stopniu nasilenia, wysoki stopień braku samodzielności i niepełnosprawność [Bruce 2005].</p> <p>W badaniu oceniano średnią zmianę wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych w 12. (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy), 26. i 48. tyg. oraz częstość występowania klinicznie istotnej poprawy wskaźnika HAQ-DI. w 48 tyg.</p>	<p>kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego.</p> <p>Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia.</p>	<p>negatywnie wpływa na zdolność chorego do wykonywania codziennych aktywności. Związane jest z poranną sztywnością stawów, zmniejszeniem produktywności w pracy oraz niezdolnością do pracy [Cutolo 2014, Taylor 2016].</p> <p>Zmiana wyniku o co najmniej 0,22 j. jest uważana za istotną klinicznie [Fleischmann 2019a]. Wynik HAQ-DI <0,5 określany jest jako prawidłowe funkcjonowanie [Behrens 2019].</p>
Kwestionariusz SF-36 ²⁴	<p>Kwestionariusz SF-36 jest samodzielnie wypełniany przez chorego i stanowi narzędzie służące do oceny wpływu choroby na całkowitą jakość życia chorego. Składa się z 36 pytań w 8 domenach: funkcjonowanie fizyczne, ból, zdrowie ogólne i psychiczne, witalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie fizyczne i emocjonalne.</p>	<p>Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.</p> <p>Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania</p>	<p>W ramach poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 zmianę wyniku o ≥ 10 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Braun 2007].</p> <p>Za MCID w podskalach PCS (podskale oceny fizycznej kwestionariusza SF-36)</p>

²⁴ SF-36, ang. *6-Item Short Form Health Survey* – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>Wyższy wynik oznacza wyższy poziom funkcjonalności. Domena funkcjonowanie fizyczne ocenia ograniczenia chorego w wykonywaniu czynności fizycznych związane z problemami zdrowotnymi.</p> <p>Podskala oceny fizycznej kwestionariusza SF-36 (PCS) jest sumą 4 domen: funkcjonowanie fizyczne, zdrowie ogólne, dolegliwości bólowe i ograniczenia fizyczne [Turska 2009].</p> <p>W badaniu oceniano zmianę wyniku w skali SF-36 (PCS) względem wartości początkowych.</p> <p>W badaniu mierzono średnią zmianę w skali SF-36 (PCS) względem wartości początkowych w 12., 26. i 48 tyg.</p>	<p>fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>uznaje się wzrost o 2,5 pkt względem wartości początkowych [Emery 2015].</p>
<p>FACIT-F²⁵</p>	<p>Kwestionariusz FACIT służy do oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych. W przypadku chorych na RZS ważnym elementem jakości życia chorego jest uczucie zmęczenia, dlatego też do jego oceny służy odmiana kwestionariusza FACIT-F.</p> <p>Kwestionariusz FACIT-F składa się z 13 elementów odnoszących się do objawów specyficznych w samodzielnie wykonywanej przez chorego ocenie nasilenia zmęczenia oraz jego wpływu na codzienne aktywności. Każdy z elementów ocenia się dla ostatnich 7 dni w skali od 0 do 4, przy czym 0 oznacza brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 – bardzo silne zmęczenie. Wynik całkowity mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, a wyższy wynik świadczy o silniejszym zmęczeniu u chorego [Muszalik 2009].</p> <p>W badaniu oceniano średnią zmianę wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych w 12., 26. i 48 tyg.</p>	<p>Im wyższy wynik (co odpowiada silniejszemu zmęczeniu chorego) tym niższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Zmęczenie u chorych na RZS jest często odczuwane wyjątkowo silnie, utrzymując się bez związku z wykonywanymi wcześniej czynnościami. Nieakceptowalne natężenie zmęczenia utrzymuje się u znacznego odsetka chorych, pomimo prowadzonego postępowania terapeutycznego [Cutolo 2014, Taylor 2016].</p> <p>Najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F wynosi 4 punkty [Fleischmann 2019a].</p>

²⁵ FACIT F, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA²⁶.</p> <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (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>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych); nasilenie</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

²⁶ MedDRA, ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. <p>Niezależny, zewnętrzny komitet orzekający w sprawie chorób sercowo-naczyniowych (CAC) orzekał w zaślepiiony sposób zgłaszane zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) oraz żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE)) w oparciu o predefiniowane definicje zdarzeń oraz zgłaszane zgony.</p>		

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Parametry laboratoryjne	<p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu następujące parametry laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie hemoglobiny [mg/dl] • liczba neutrofilów [$10^9/l$] • liczba limfocytów [$10^9/l$] • liczba płytek krwi [$10^9/l$] • stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl] • stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl] • aktywność AIAT [j./l] • aktywność AspAT [j./l] • stężenie kreatyniny [mg/dl] • aktywność kinazy fosfokreatynowej [j./l] <p>Do oceny aktywności kinazy fosfokreatynowej oraz stężenia kreatyniny wykorzystano kryteria CTCNCI natomiast w ocenie pozostałych parametrów laboratoryjnych skorzystano z kryteriów RCTC w wersji 2,0.</p>	<p>Prawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych świadczą o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa stosowanej interwencji.</p>	<p>Ocena parametrów laboratoryjnych jest jednym z elementów całkowitej oceny profilu bezpieczeństwa stosowanego leku, dlatego w opinii analityków, punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.</p>

W poniższym rozdziale przedstawiono charakterystykę porównawczą włączonych badań wraz z oceną ich homogeniczności.

Tabele zawierające charakterystyki wszystkich badań włączonych do NMA przedstawiono w rozdziale 11.6.2. a punkty końcowe uwzględnione w analizie i ich interpretację opracowano w podrozdziale 3.6.1.2.

3.6.1.1. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności

Homogeniczność badań analizowanych w ramach metaanalizy sieciowej oceniono jako średnią.

Odsetek mężczyzn biorących udział w badaniach włączonych do analizy NMA zawierał się w przedziale

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględniając dane zebrane w charakterystykach poszczególnych badań włączonych do NMA należy podkreślić, że zaobserwowane różnice nie są znaczące i w związku z tym należy wnioskować o średniej homogeniczności tych badań. Nie ma zatem przeciwwskazań do przeprowadzenia NMA z uwzględnieniem wszystkich przeanalizowanych badań.

Grupa	Leczenie											Leczenie	Leczenie
	Leczenie										Leczenie		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Grupa 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Grupa 2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Grupa 3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Grupa 4	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

-	-											-	
	-										-		
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	
	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	

Lp	Leczenie											Lp
	Leczenie 1										Leczenie 2	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
4	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1

Lp	Leczenie										Wynik	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		

*informacja uzyskana od autora publikacji

3.6.1.2. Punkty końcowe

W NMA uwzględniono najważniejsze dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe, dla których przedstawiono wyniki w badaniach włączonych do analizy, tj. odsetki chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR (ACR20, ACR50 i ACR70) oraz częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

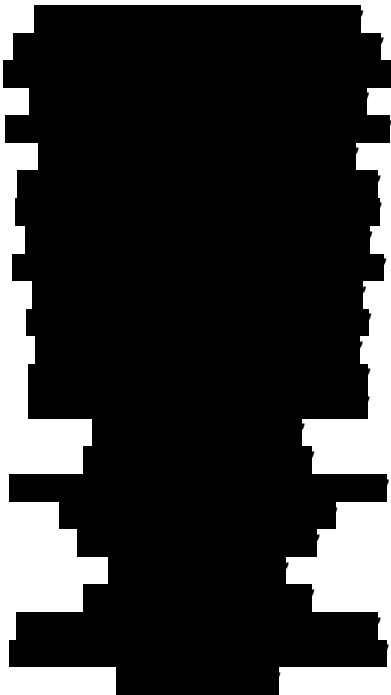
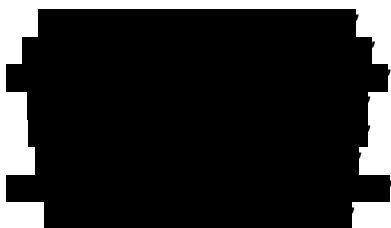
Wyniki analizowano dla okresów obserwacji wynoszących 3 i 6 miesięcy, co jest zgodne z zapisami Programu lekowego, w którym po takich okresach terapii dokonuje się oceny odpowiedzi na leczenie.

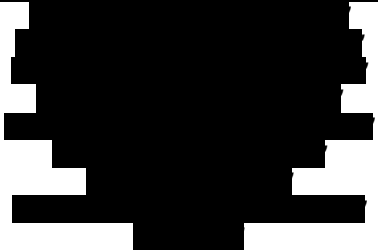
Charakterystykę punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do metaanalizy sieciowej

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź ACR 20	[Redacted]	Odpowiedź ACR 20 definiowano jako poprawę osiągniętą w kryteriach ACR o co najmniej 20% względem wartości otrzymanej na początku badania.	Im większa częstość występowania odpowiedzi tym większa skuteczność leczenia.	Jako minimalną, istotną klinicznie zmianę dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR 20 [CADTH 2018]. Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym, ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia. Wykazano również korelację ACR względem zwalidowanej, istotnej klinicznie skali DAS28 [Dougados 2009].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź ACR 50	[Redacted]	Odpowiedź ACR 50 definiowano jako poprawę osiągniętą w kryteriach ACR o co najmniej 50% względem wartości otrzymanej na początku badania.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź ACR 70		Odpowiedź ACR 70 definiowano jako poprawę osiągniętą w kryteriach ACR o co najmniej 70% względem wartości otrzymanej na początku badania.		
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa (ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem)		Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA. Według Cochrane Handbook [<i>Cochrane Handbook</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [<i>CTCAE 2009</i>].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>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>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE [CTCAE 2009]. Nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu, wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji, upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		

3.6.2. Dodatkowe publikacje

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

- Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™;
- 1 dokument wydany przez FDA w 2019 r. [FDA 2019];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2019].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono publikacje opisujące badania kliniczne zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane.

Zidentyfikowano łącznie 7 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane) i 6 badań trwających (w tym 5 w fazie po zakończonej rekrutacji chorych). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.1.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Rinvoq™] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
 - ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 11.11);
 - przyjęto założenie, zgodnie z którym jako nadrzędne źródło danych traktowano publikacje pełnotekstowe badania *SELECT-COMPARE*. Po dokonaniu ekstrakcji z tych źródeł uzupełniano analizę o wyniki z publikacji *EMA 2019* wyłącznie o te dane, których nie raportowano w publikacjach pełnotekstowych;
 - w przypadku, gdy w publikacjach podano wyniki w postaci procentowej bez miejsc po przecinku wartości n obliczano na podstawie podanych odsetków, zaokrąglając je do
-

najbliższej wartości procentowej, która odpowiadała podanemu przez autorów odsetkowi (ale nie wyższej niż ta liczba całkowita);

- w celu zachowania konsekwencji w prezentacji danych wszędzie dokonywano obliczeń własnych. W przypadkach, kiedy autorzy publikacji oprócz danych cząstkowych dla każdej z grup wskazywali również dane na temat wielkości różnicy pomiędzy grupami wraz z miarą rozrzutu sprawdzano zgodność wnioskowania względem samodzielnie obliczonych różnic pomiędzy grupami. W żadnym przypadku nie odnotowano rozbieżności;
- w przypadku braku informacji o tym, co oznaczają „wąsy” prezentowane na wykresach przyjmowano, że odzwierciedlają one 95% CI;
- dla punktów końcowych, dla których autorzy przedstawili wyniki zarówno w postaci wartości bezwzględnych, jak również w postaci zmiany w stosunku do wartości początkowej, w analizie przedstawiano wyłącznie dane odnoszące się do wielkości zmiany;
- nie uwzględniano wyników przedstawionych dla zmiany parametru wyrażonej w % w przypadku dostępności wyniku w postaci wartości bezwzględnej;
- odstępowano od ekstrakcji danych przedstawionych w badaniu w postaci wartości bez podanej miary rozrzutu, dla których autorzy publikacji nie wskazali danych dotyczących istotności statystycznej pomiędzy grupami.

3.8. Ocena jakości informacji

3.8.1. Badanie SELECT-COMPARE

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *SELECT-COMPARE* (publikacje *Fleischmann 2019* i *Fleischmann 2019a*) przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 11.10.

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajenia kodu randomizacji, zaślepienia oraz zamieszczenia opisu utraty chorych, a także prawidłowego przedstawienia wyników, w badaniu *SELECT-COMPARE*, ryzyko błędu związanego z selekcją, ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Ryzyko

występowania błędów systematycznych wynikających z oceny punktów końcowych oraz innego rodzaju błędów również uznano za niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *SELECT-COMPARE* wg Cochrane

Domena	Badanie		Ocena ryzyka błędu
	<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019a)	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)			
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizację przeprowadzono z zastosowaniem technologii IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i> – technologia interaktywnej odpowiedzi). Chorych przydzielono losowo do grupy badanej (UPA/ADA) i grupy kontrolnej (PLC) w stosunku 2:2:1. Stratyfikację przeprowadzono względem wcześniejszej ekspozycji na bLMPCh oraz region geograficzny.		Niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Harmonogram randomizacji został wygenerowany przez Wydział Danych i Nauk Statystycznych AbbVie.		Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)			
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepione. Badacze i chorzy pozostawali zaślepieni względem przypisanego schematu leczenia do czasu ukończenia 48 tygodnia badania przez wszystkich chorych.		Niskie ryzyko błędu.

Domena	Badanie		Ocena ryzyka błędu
	SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)	SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)			
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>W badaniu zaślepieni byli chorzy oraz badacze. W sposób zaślepiony dokonywano m.in. oceny radiologicznej (recenzja wydawana w sposób zaślepiony względem czasu wykonania badania przez dwóch niezależnych analityków, w przypadku braku porozumienia, sprawdzania zdjęć rentgenowskich dokonywał trzeci niezależny orzekający – do analizy wykorzystywano wynik dwóch najbliższych sobie odczytów).</p> <p>Niezależny, zewnętrzny, zaślepiony komitet orzekający w sprawie chorób układu krążenia: CAC²⁷ analizował zgłoszone zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym MACE i VTE) według wcześniej określonych definicji zdarzeń, a także zgony zgodnie z statutem CAC.</p>		Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)			
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji FAS – u wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p> <p>Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione.</p>		Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)			
Wybiórcze raportowanie	<p>W badaniu uwzględniono ocenę m.in. odsetka chorych, którzy osiągnęli: odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70, wartość wskaźnika DAS28 (CRP) <2,6, wartość wskaźnika DAS28 (CRP) ≤3,2, częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>		Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)			

3.8.2. Badania włączone do NMA

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych włączonych do NMA przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 11.10.

²⁷ CAC, ang. *Cardiovascular Adjudication Committee* – Komitet orzekający w sprawie chorób układu krążenia

Ryzyko występowania błędów systematycznych określono jako niskie lub niejasne w większości badań włączonych do analizy. Przyczyną zaistniałej sytuacji był najczęściej brak wystarczająco dokładnego opisu randomizacji i zaślepienia przedstawionego w poszczególnych dokumentach. Tylko w pięciu przypadkach ryzyko wystąpienia błędu systematycznego określono jako wysokie, jednak nie powinno to mieć istotnego wpływu na ostateczną ocenę wiarygodności uzyskanych wyników.

Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)
█	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
█	Yellow	Yellow	Red	Green	Green	Green
█	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
█	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
█	Green	Green	Green	Green	Green	Green
█	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
█	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
█	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Green

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)
██████████	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green	Green
██████████ ██████████	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████ ██████████	Green	Green	Green	Green	Green	Green
██████████	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████ ██████████	Green	Green	Green	Green	Green	Green
██████████ ██████████ ██████████	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████ ██████████	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
██████████ ██████████	Green	Green	Red	Red	Green	Green

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)
██████████	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green
██████████	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)
[Redacted]	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green
[Redacted]	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
[Redacted]	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
[Redacted]	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
[Redacted] 2017)	Green	Green	Green	Green	Green	Green
[Redacted]	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green	Green
[Redacted] 2016b)	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
[Redacted]	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green	Green
[Redacted]	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)
[Redacted]	Green	Green	Green	Green	Green	Green
[Redacted]	Green	Green	Green	Red	Green	Green
[Redacted]	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
[Redacted] (2006)	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
[Redacted]	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
[Redacted]	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
[Redacted]	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green
[Redacted]	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

3.9.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów 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**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. 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). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)²⁸ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (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** (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.

²⁸ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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).

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) 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.

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
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
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
Peto 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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
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. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), 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 wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

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.

3.9.2. Metodyka NMA

W przygotowaniu metaanalizy sieciowej zastosowano oprogramowanie WinBUGS i wykorzystano analizę metodą Bayesa.

NMA opiera się na statystyce bayesowskiej i stanowi rozszerzenie standardowych metod metaanalizy o możliwość jednoczesnego porównania wielu interwencji. Oparta jest na symulacji probabilistycznej przy użyciu metody Monte Carlo z wykorzystaniem symulatora

próbek Gibbsa. Porównania bayesowskie dają bardziej precyzyjne oszacowanie niż metody tradycyjne, gdyż uwzględniają podczas analizy wszystkie porównania oraz korelacje między nimi.

Twierdzenie Bayesa pokazuje, w jaki sposób nowe dane eksperymentalne/obserwacyjne modyfikują wstępne oczekiwania tj. prawdopodobieństwo *a priori* (czyli aprioryczne). Prawdopodobieństwo aprioryczne modelu czy hipotezy jest ważnym elementem wnioskowania bayesowskiego, wyrażone wzorem:

$$p(H_i | I)$$

p – prawdopodobieństwo

H_i – zdanie deklarujące słuszność i-tej hipotezy

I – zdanie reprezentujące informacje *a priori*

W przypadku dyskretnej przestrzeni hipotez, nie posiadając żadnej wstępnej wiedzy preferującej jedno z hipotez nad pozostałe, stosujemy podejście równego rozdziału wstępnego poparcia na wszystkie rozważane możliwości (czyli płaski rozkład aprioryczny). Podobnie w przypadku estymacji parametru, gdy wiemy, iż jego wartości leżą w pewnym przedziale można tą wiedzę aprioryczną opisać rozkładem rozproszonym.

Stwierdzenie „istotność statystyczna” w niniejszej analizie nie jest stosowane do opisu wyników metaanalizy sieciowej. W statystyce bayesowskiej 95% CrI²⁹ nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę analizowanych interwencji.

Dla analizy częstościowej 95% przedział ufności może być często mylnie uważany za przedział, w którym jest 95% prawdopodobieństwo występowania rzeczywistego zdarzenia. Ścisła interpretacja opiera się na koncepcji, że uwzględniane są wyniki, które można by uzyskać, gdyby badanie kliniczne było powtórzone wielokrotnie. Przykładowo więc, jeśli badanie byłoby powtórzone 1 000 razy i za każdym razem obliczono by 95% CI, wtedy rzeczywiste zdarzenie mogłoby występować w jednym z 950 punktów pomiaru.

²⁹ przedział wiarygodności (ang. *credible interval*) jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności. Na jego podstawie możliwe jest wnioskowanie o istotności statystycznej oraz sile interwencji

Model bayesowski przewiduje znacznie bardziej intuicyjny przedział, zwany przedziałem wiarygodności. W przypadku 95% CrI, istnieje 95% prawdopodobieństwo, że wartość rzeczywista znajduje się we wskazanym przedziale. Tak więc, w statystyce bayesowskiej, kiedy CrI nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę między interwencjami, upoważnia to do wnioskowania, z dużą dozą pewności, że wyniki wskazują na korzyść terapii z niższym ryzykiem.

Do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej porównującej UPA+MTX z lekami stanowiącymi komparatory dla UPA+MTX w leczeniu RZS włączono wyłącznie badania randomizowane. Zostały one poddane szczegółowej charakterystyce w Załączniku (Rozdział 11.6.2).

Przeprowadzona metaanaliza dotyczyła następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70;
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

NMA została przeprowadzona niezależnie dla 2 subpopulacji chorych:

- nieleczonych uprzednio w Programie lekowym (I linia leczenia);
- leczonych uprzednio w Programie lekowym (II linia leczenia).

Analiza w podgrupach badania *SELECT-COMPARE* wskazała brak uzależnienia skuteczności UPA od stosowania uprzednio leczenia biologicznego (wyniki uzyskane dla UPA+MTX w podgrupie chorych poddanych uprzednio terapii biologicznej są porównywalne z tymi, jakie uzyskano dla chorych w podgrupie chorych uprzednio leczonych biologicznie). Podobna zależność obserwowana jest również dla innych leków biologicznych, co znajduje odzwierciedlenie w zapisach programu lekowego, który nie różnicuje leków ze względu na linię leczenia i nie określa konkretnych sekwencji terapeutycznych. Na tej podstawie przyjęto założenie, że w celu wzmocnienia sieci korzystne będzie uwzględnienie wszystkich badań dla leków biologicznych w jednej puli i nie dzielenie ich ze względu na populację w nich uczestniczącą a jedynie kategoryzowanie ze względu na rodzaj stosowanej terapii. Pozwoli to zbudować szerszą sieć powiązań dającą w konsekwencji wyniki obciążone mniejszym ryzykiem błędu.

W poniższej tabeli zestawiono interwencje uwzględnione w ramach I i II linii leczenia.

Tabela 8.
Interwencje uwzględnione w NMA w zależności od linii leczenia

Linia leczenia w Programie lekowym	Interwencje uwzględnione w NMA
I	<ul style="list-style-type: none"> • ksLMPCh (najczęstsza referencja w badaniach RCT) definiowana dalej jako PLC (placebo); • upadacytynib + ksLMPCh; • baricytynib + ksLMPCh; • tofacytynib + ksLMPCh; • tocilizumab + ksLMPCh; • adalimumab + ksLMPCh; • infliksymab + ksLMPCh; • etanercept + ksLMPCh; • golimumab + ksLMPCh; • certolizumab pegol + ksLMPCh
II	<ul style="list-style-type: none"> • ksLMPCh (najczęstsza referencja w badaniach RCT) definiowana dalej jako PLC (placebo); • upadacytynib + ksLMPCh; • baricytynib + ksLMPCh; • tofacytynib + ksLMPCh; • tocilizumab + ksLMPCh

Dla każdego punktu końcowego przeprowadzono analizę w dwóch okresach obserwacji, tj. w czasie 3 i w czasie 6 miesięcy.

Jako miarę umożliwiającą porównanie interwencji pomiędzy sobą przyjęto wskaźnik ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*). Poniżej przedstawiono wzór, według którego dokonywano obliczeń.

$$RR = \frac{\text{ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie badanej}}{\text{ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie kontrolnej}} = \frac{S_e/N_e}{S_c/N_c}$$

- S_e – liczba chorych ze zdarzeniem w grupie badanej
- N_e – całkowita liczba chorych w grupie badanej
- S_c – liczba chorych ze zdarzeniem w grupie kontrolnej
- N_c – całkowita liczba chorych w grupie kontrolnej

W przypadku badań, w których w obydwu grupach nie odnotowano zdarzeń, standardową metodą postępowania było wykluczanie takich badań z metaanalizy [Cochrane Handbook].

Z kolei w przypadku badań, w których zdarzeń nie odnotowano w jednej z grup stosowano korektę (ang. *continuity correction*) polegającą na dodaniu 1 do liczby chorych doświadczających danego zdarzenia oraz liczby chorych niedoświadczających danego zdarzenia w ramieniu interwencji oraz komparatora [Sweeting 2004]. Korekty dokonano zgodnie z przedstawionym poniżej wzorem.

Grupa	Przed korektą			Po korekcie		
	Zdarzenie	Brak zdarzenia	Suma	Zdarzenie	Brak zdarzenia	Suma
Interwencja 1	0	b	b	0 + 1	b + 1	b + 2
Interwencja 2	c	d	c + d	c + 1	d + 1	c + d + 2
Suma	c	b + d	b + c + d	c + 2	b + d + 2	b + c + d + 4

Dane wejściowe dla każdego z poddanych analizie punktów końcowych w obydwu okresach obserwacji przedstawiono w rozdziałach 6.1 i 6.2 a uzyskane w ramach NMA wyniki zostały zaprezentowane i omówione w rozdziałach 6.2 i 6.4.

4. Ocena skuteczności upadacytynibu względem adalimumabu

Skuteczność upadacytynibu względem adalimumabu stosowanych w skojarzeniu z metotreksatem została oceniona na podstawie badania *SELECT-COMPARE* względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR;
- aktywność choroby;
- jakość życia;
- natężenie bólu;
- poranna sztywność stawów;
- progresja radiologiczna.

W badaniu *SELECT-COMPARE*, w obu publikacjach, wyniki dot. skuteczności przedstawiono dla populacji FAS, tj. wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. W publikacji *Fleischmann 2019a* analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z grupą, do której chorzy zostali pierwotnie zrandomizowani. W przypadku binarnych punktów końcowych różnice między grupami porównano, wykorzystując statystykę Cochran-Mantel-Haenszel dopasowaną do współczynnika stratyfikacji, tj. wcześniejszego zastosowania bLMPCh (tak vs nie). Imputację danych NRI stosowano w przypadku brakujących danych i obserwacji dokonanych po rozpoczęciu leczenia ratunkowego, tj. w tygodniu 14, 18 lub 22. Dla ciągłych punktów końcowych zastosowano analizę na podstawie modelu ANCOVA, który obejmował leczenie, odpowiadającą mu wartość początkową i współczynnik stratyfikacji (wcześniejsze stosowanie bLMPCh). Imputację LOCF zastosowano w przypadku obserwacji dokonanych po rozpoczęciu leczenia ratunkowego. W odniesieniu do radiograficznych punktów końcowych przeprowadzono podobne do powyższych analizy ANCOVA i Cochran-Mantel-Haenszel, przy czym zastosowano liniową ekstrapolację jako pierwszorzędowe podejście do postępowania z brakującymi danymi oraz w przypadku chorych, którzy rozpoczęli terapię ratunkową. Analizy przeprowadzono również przy użyciu danych obserwowanych (ang. *as observed*). W publikacji *Fleischmann 2019a* testowano hipotezę *superiority*. W publikacji *Fleischmann 2019* większość analiz dla porównania UPA+MTX vs ADA+MTX przeprowadzono zgodnie z hipotezą *superiority*, poza oceną

odpowiedzi ACR50 i DAS28 (CRP) $\leq 3,2$ w 12 tygodniu badania, dla których testowano także hipotezę *non-inferiority*, z założoną deltą wynoszącą -10%.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1. Odpowiedź ACR

Wyniki badania *SELECT-COMPARE* wskazują na znamiennej statycznie wyższą skuteczność UPA względem ADA w zakresie odsetków chorych, u których uzyskano odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 w każdym z poddanych analizie okresów obserwacji.

Wyniki wskazują również na utrzymywanie się lub wzrost skuteczności terapii w czasie od 12 do 48 tygodni.

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Częstość występowania odpowiedzi ACR

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
ACR 20										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	12 tyg.	Ogółem	462 (71,0)	651	206 (63,0)	327	1,44 (1,08; 1,90)	0,08 (0,02; 0,14)	NNT=13 (8; 50)	TAK
	26 tyg.		436 (67,0)	651	186 (56,9)	327	1,54 (1,17; 2,02)	0,10 (0,04; 0,17)	NNT=10 (6; 25)	TAK
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019a)	48 tyg.*		423 (65,0)	651	176 (53,8)	327	1,59 (1,21; 2,09)	0,11 (0,05; 0,18)	NNT=10 (6; 20)	TAK
ACR 50										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	12 tyg.***	Ogółem	293 (45,0)	651	95 (29,1)	327	2,00 (1,50; 2,66)	0,16 (0,10; 0,22)	NNT=7 (5; 10)	TAK
	26 tyg.		351 (53,9)	651	137 (41,9)	327	1,62 (1,24; 2,12)	0,12 (0,05; 0,19)	NNT=9 (6; 20)	TAK
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019a)	48 tyg.*		319 (49,0)	651	130 (39,8)	327	1,46 (1,11; 1,91)	0,09 (0,03; 0,16)	NNT=12 (7; 34)	TAK
ACR 70										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	12 tyg.*	Ogółem	163 (25,0)	651	42 (12,8)	327	2,27 (1,57; 3,28)	0,12 (0,07; 0,17)	NNT=9 (6; 15)	TAK
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019a)	26 tyg.*		226 (34,7)**	651	75 (22,9)**	327	1,79 (1,32; 2,42)	0,12 (0,06; 0,18)	NNT=9 (6; 17)	TAK
	48 tyg.*		234 (35,9)	651	75 (22,9)	327	1,89 (1,39; 2,55)	0,13 (0,07; 0,19)	NNT=8 (6; 15)	TAK

*z uwzględnieniem NRI

**wartości odczytane z wykresu

***na podstawie analizy 95% CI dla różnic między grupami wykazano, iż analiza *non-inferiority* z zastosowaniem wielokrotnych porównań została potwierdzona; założona delta wynosiła -10%

4.2. Aktywność choroby

4.2.1. Remisja i niska aktywność choroby

Wyniki badania *SELECT-COMPARE* wskazują na znamienne statycznie wyższą skuteczność UPA względem ADA w zakresie odsetków chorych, u których uzyskano remisję/niską aktywność choroby w każdym z poddanych analizie okresów obserwacji. Należy podkreślić, że wartości NNT świadczą o wysokiej sile analizowanej interwencji. Co więcej, uzyskane rezultaty należy traktować również jako klinicznie istotne.

Remisję choroby definiowaną jako wynik w skali DAS28 (CRP) <2,6 pkt. stwierdzono po 12 tygodniach stosowania UPA+MTX u ok. 30%, podczas gdy odsetek chorych w grupie kontrolnej wyniósł 18%. Niską aktywność choroby określoną jako wynik w skali DAS28 (CRP) ≤3,2 pkt uzyskano natomiast u 45% i ok. 29% chorych odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Należy podkreślić, że w czasie 26 tygodni odsetki te wzrosły i dla porównania UPA względem ADA wyniosły 41% i ok. 27% dla remisji choroby oraz 55% i ok. 39% dla niskiej aktywności choroby.

Analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała przewagę chorych poddanych terapii UPA nad ADA bez względu na to, czy wcześniej zostali poddani terapii biologicznej czy też nie. Odsetki chorych poddanych terapii UPA, u których odnotowano remisję choroby, tj. wynik w skali DAS28 (CRP) <2,6 pkt wynosiły 31,5% oraz 28,5% odpowiednio w podgrupie chorych wcześniej poddanych terapii bLMPCH oraz tych, u których takiej terapii uprzednio nie zastosowano. Informacja ta wskazuje, że na podstawie wyników badania *SELECT-COMPARE* przedstawionych ogółem możliwe jest wnioskowanie o skuteczności upadacytynibu zarówno w populacji wcześniej stosującej, jak i niestosującej leków biologicznych.

Autorzy publikacji wskazują ponadto, że w większości przypadków upadacytynib szybko wykazywał skuteczność. Już po 4-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia możliwe było odnotowanie znamienne statystycznie wyższej skuteczności upadacytynibu w porównaniu do adalimumabu.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Częstość występowania remisji i niskiej aktywności choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Remisja choroby (wynik w skali DAS28 (CRP) <2,6 pkt)											
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	12 tyg.*	Ogółem		189 (29,0)	651	59 (18,0)	327	1,86 (1,34; 2,58)	0,11 (0,06; 0,16)	NNT=10 (7; 17)	TAK
<i>SELECT-COMPARE (EMA 2019)</i>	12 tyg.	Wcześniej sza terapia bLMPCh	TAK	17 (31,5)	54	4 (11,8)	34	3,45 (1,05; 11,34)	0,20 (0,03; 0,36)	NNT= 5 (3; 34)	TAK
			NIE	170 (28,5)	597	55 (18,8)	293	1,72 (1,22; 2,43)	0,10 (0,04; 0,15)	NNT=10 (7; 25)	TAK
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.*	Ogółem		267 (41,0)	651	88 (26,9)	327	1,89 (1,41; 2,52)	0,14 (0,08; 0,20)	NNT=8 (5; 13)	TAK
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.*			247 (37,9)	651	91 (27,8)	327	1,59 (1,19; 2,12)	0,10 (0,04; 0,16)	NNT=10 (7; 25)	TAK
Remisja choroby (wynik w skali CDAI ≤2,8 pkt)											
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	12 tyg.	Ogółem		84 (12,9)	651	26 (8,0)	327	1,72 (1,08; 2,72)	0,05 (0,01; 0,09)	NNT=20 (12; 100)	TAK
	26 tyg.			150 (23,0)	651	45 (13,8)	327	1,88 (1,30; 2,70)	0,09 (0,04; 0,14)	NNT=12 (8; 25)	TAK
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.			163 (25,0)	651	55 (16,8)	327	1,65 (1,18; 2,32)	0,08 (0,03; 0,13)	NNT=13 (8; 34)	TAK
Remisja choroby zgodnie z kryteriami Booleana											
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	12 tyg.	Ogółem		65 (10,0)	651	13 (4,0)	327	2,68 (1,45; 4,94)	0,06 (0,03; 0,09)	NNT=17 (12; 34)	TAK
	26 tyg.			117 (18,0)	651	32 (9,8)	327	2,02 (1,33; 3,06)	0,08 (0,04; 0,13)	NNT=13 (8; 25)	TAK
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.*			137 (21,0)	651	49 (15,0)	327	1,51 (1,06; 2,16)	0,06 (0,01; 0,11)	NNT=17 (10; 100)	TAK
Remisja choroby (wynik w skali SDAI ≤3,3 pkt)											
	12 tyg.	Ogółem		78 (12,0)	651	23 (7,0)	327	1,80 (1,11; 2,92)	0,05 (0,01; 0,09)	NNT=20 (12; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	26 tyg.*		156 (24,0)	651	45 (13,8)	327	1,97 (1,37; 2,84)	0,10 (0,05; 0,15)	NNT=10 (7; 20)	TAK
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019a)	48 tyg.*		163 (25,0)	651	55 (16,8)	327	1,65 (1,18; 2,32)	0,08 (0,03; 0,13)	NNT=13 (8; 34)	TAK
Niska aktywność choroby (wynik w skali DAS28 (CRP) ≤3,2 pkt)										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	12 tyg.*,**	Ogółem	293 (45,0)	651	94 (28,7)	327	2,03 (1,53; 2,70)	0,16 (0,10; 0,22)	NNT=7 (5; 10)	TAK
	26 tyg.		358 (55,0)	651	127 (38,8)	327	1,92 (1,47; 2,52)	0,16 (0,10; 0,23)	NNT=7 (5; 10)	TAK
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019a)	48 tyg.*		325 (49,9)	651	114 (34,9)	327	1,86 (1,42; 2,45)	0,15 (0,09; 0,21)	NNT=7 (5; 12)	TAK
Niska aktywność choroby (wynik w skali CDAI ≤10 pkt)										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	12 tyg.*	Ogółem	260 (39,9)	651	98 (30,0)	327	1,55 (1,17; 2,06)	0,10 (0,04; 0,16)	NNT=10 (7; 25)	TAK
	26 tyg.		345 (53,0)	651	124 (37,9)	327	1,85 (1,41; 2,42)	0,15 (0,09; 0,22)	NNT=7 (5; 12)	TAK
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019a)	48 tyg.		306 (47,0)	651	111 (33,9)	327	1,73 (1,31; 2,27)	0,13 (0,07; 0,19)	NNT=8 (6; 15)	TAK
Niska aktywność choroby (wynik w skali SDAI ≤11 pkt)										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	12 tyg.	Ogółem	260 (39,9)	651	98 (30,0)	327	1,55 (1,17; 2,06)	0,10 (0,04; 0,16)	NNT=10 (7; 25)	TAK
	26 tyg.*		352 (53,9)	651	127 (38,8)	327	1,85 (1,41; 2,43)	0,15 (0,09; 0,22)	NNT=7 (5; 12)	TAK
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019a)	48 tyg.*		319 (49,0)	651	114 (34,9)	327	1,80 (1,36; 2,36)	0,14 (0,08; 0,21)	NNT=8 (5; 13)	TAK

*z uwzględnieniem NRI

**na podstawie analizy 95% CI dla różnic między grupami wykazano, iż analiza *non-inferiority* z zastosowaniem wielokrotnych porównań została potwierdzona; założona delta wynosiła -10%. W następstwie przeprowadzono analizę *superiority*

4.2.2. Zmiana aktywności choroby

Wyniki badania *SELECT-COMPARE* wskazują na znamiennej statycznie wyższą skuteczność UPA względem ADA w ocenie redukcji aktywności choroby w każdym z poddanych analizie okresów obserwacji.

Należy podkreślić, że uzyskane wyniki są również istotne klinicznie oraz co istotne, po 12 tygodniach ulegają dalszej poprawie.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w skali DAS28 (CRP) względem wartości początkowych*								
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	12 tyg.	Ogółem	-2,48** (1,79)	651	-1,99*** (1,63)	327	-0,49 (-0,71; -0,27)	TAK
	26 tyg.		-2,81 (2,04)	651	-2,28 (1,63)	327	-0,53 (-0,77; -0,29)	TAK
Zmiana w skali SDAI względem wartości początkowych [%]*								
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	12 tyg.	Ogółem	-63,0 (48,17)	651	-54,7 (43,82)	327	-8,30 (-14,32; -2,28)	TAK
	26 tyg.		-68,7 (48,82)	651	-60,4 (45,67)	327	-8,30 (-14,51; -2,09)	TAK
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.		-68,4** (63,02)	651	-60,7** (38,70)	327	-7,70 (-14,11; -1,29)	TAK
Zmiana w skali CDAI względem wartości początkowych [%]*								
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	12 tyg.	Ogółem	-63,8 (48,82)	651	-56,4 (40,60)	327	-7,40 (-13,18; -1,62)	TAK
	26 tyg.		-68,9 (52,72)	651	-61,4 (47,05)	327	-7,50 (-14,01; -0,99)	TAK
	48 tyg.		-68,1** (55,33)	651	-60,4** (46,59)	327	-7,70 (-14,30; -1,10)	TAK

^wartości średnie oraz 95%CI odczytano z wykresów (SD obliczono na podstawie odczytanego 95%CI)

**wartość wskazana przez autorów publikacji

***wartość została podana w treści publikacji błędnie, w związku z czym odczytano ją z wykresu (autorzy publikacji wskazali w tekście taką samą wartość dla ADA i PLC, podczas gdy wartości na wykresie wyraźnie się różnią)

4.2.3. Ocena aktywności choroby w skali VAS

Stwierdzono znamienne statystycznie wyższą skuteczność UPA względem ADA w zakresie zmiany aktywności choroby w skali VAS. W przypadku oceny dokonanej przez chorego istotne statystycznie wyniki uzyskano we wszystkich okresach obserwacji, natomiast w przypadku oceny przez badacza różnice pomiędzy grupami okazały się być znamienne statystycznie w czasie 26 i 48 tygodni. Pomimo korzystniejszych wyników UPA względem ADA uzyskanych w czasie 12 tygodni różnica nie była istotna statystycznie.

Należy podkreślić, że każda redukcja aktywności choroby wpływa na poprawę jakości życia chorych w związku z czym uzyskane dla tego punktu końcowego wyniki należy traktować również jako istotne klinicznie.

Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (globalna ocena chorego) (0-100)*							
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	12 tyg.	-31,4 (32,66)	651	-24,4 (28,21)	327	-7,00 (-10,96; -3,04)	TAK
	26 tyg.	-36,3 (34,44)	651	-30,8 (30,38)	327	-5,50 (-9,72; -1,28)	TAK (p≤0,01) ***
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.	-34,9 (42,96)	651	-29,8 (35,44)	327	-5,10 (-10,16; -0,04)	TAK
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (globalna ocena badacza) (0-100)*, **							
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	12 tyg.	-40,4 (b/d)	651	-37,8 (b/d)	327	-2,6 (b/d)	NIE***
	26 tyg.	-44,9 (b/d)	651	-40,3 (b/d)	327	-4,6 (b/d)	TAK (p≤0,01) ***
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.	-46,1 (b/d)	651	-41,9 (b/d)	327	-4,2 (b/d)	TAK (p≤0,01) ***

*wartości średnie oraz 95%CI odczytano z wykresów (SD obliczono na podstawie odczytanego 95%CI)

**nie odczytywano 95%CI z powodu nieczytelnej prezentacji wyników przedstawionych na wykresie
 ***IS stwierdzona na podstawie danych przedstawionych w publikacji

4.2.4. Ocena obrzęknięcia i bolesności stawów

Wykazano znamiennej statystycznie przewagę UPA nad ADA w zakresie redukcji wskaźnika bolesności stawów względem wartości początkowych we wszystkich okresach obserwacji.

Istotnie statystycznie wyższą skuteczność UPA względem ADA odnotowano również w odniesieniu do redukcji wskaźnika obrzęknięcia stawów w czasie 12 tygodni.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Zmiana wskaźników dotyczących oceny stawów względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wskaźnika dotyczącego bolesności stawów względem wartości początkowych (0-68)*								
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)	12 tyg.	Ogółem	-16,8 (15,05)	651	-14,9 (12,84)	327	-1,90 (-3,71; -0,09)	TAK
	26 tyg.		-17,7 (16,84)	651	-15,3 (15,73)	327	-2,40 (-4,54; -0,26)	TAK
48 tyg.	-17,8 (18,88)		651	-15,5 (15,68)	327	-2,30 (-4,53; -0,07)	TAK	
Zmiana wskaźnika dotyczącego obrzęknięcia stawów względem wartości początkowych (0-66)*, **								
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)	12 tyg.	Ogółem	-11,4 (b/d)	651	-10,3 (b/d)	327	-1,1 (b/d)	TAK (p≤0,05) ***
	26 tyg.		-11,5 (b/d)	651	-10,9 (b/d)	327	-0,6 (b/d)	NIE***
48 tyg.	-11,8 (b/d)		651	-11,3 (b/d)	327	-0,5 (b/d)	NIE***	

*wartości średnie oraz 95%CI odczytano z wykresów (SD obliczono na podstawie odczytanego 95%CI)

**odstępiono od odczytania 95%CI ze względu na niską jakość wykresu

***IS stwierdzona na podstawie danych przedstawionych w publikacji

4.2.5. Wskaźniki ostrej fazy

Wykazano znamiennej statystycznie wyższą skuteczność UPA w porównaniu do ADA pod względem redukcji wartości wskaźnika CRP względem wartości początkowych.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Zmiana poziomu wskaźników ostrej fazy względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wartości wskaźnika CRP względem wartości początkowych [mg/l]*								
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	12 tyg.	Ogółem	-12,9 (21,43)	651	-9,51 (18,26)	327	-3,39 (-5,96; -0,82)	TAK
	26 tyg.		-13,5 (20,16)	651	-10,4 (18,08)	327	-3,10 (-5,60; -0,60)	TAK
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.		-11,9 (21,48)	651	-8,8 (18,45)	327	-3,10 (-5,69; -0,51)	TAK

*wartości średnie oraz 95%CI odczytano z wykresu (SD obliczono na podstawie odczytanego z wykresu 95%CI)

4.3. Ocena jakości życia

4.3.1. Stopień niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI

Wykazano znamiennej statystycznie przewagę UPA nad ADA w zakresie poprawy jakości życia w skali HAQ-DI.

Redukcja wyniku o co najmniej 0,22 punktu uznawana jest za zmianę istotną klinicznie. Przedstawione w poniższej tabeli wyniki wskazują, iż chorzy uzyskali w wyniku leczenia wynik powyżej tej wartości.

Tabela 15.
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*		
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych								
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	12 tyg.	Ogółem	-0,60* (0,77)**	651	-0,49* (0,72)**	327	-0,11 (-0,21; -0,01)	TAK
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	26 tyg.		-0,69 (0,85)	651	-0,57 (0,69)	327	-0,12 (-0,22; -0,02)	TAK
	48 tyg.		-0,73* (1,02)	651	-0,60* (0,72)	327	-0,13 (-0,24; -0,02)	TAK

*wartości przedstawione przez autorów badania

**SD obliczono na podstawie 95%CI odczytanych z wykresu

Wykazano ponadto znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych w grupie UPA niż w grupie kontrolnej, u których odnotowano istotną klinicznie poprawę jakości życia w skali HAQ-DI. Za klinicznie istotną zmianę przyjmuje się redukcję wyniku o co najmniej 0,22 punktu.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy wskaźnika HAQ-DI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wskaźnika HAQ-DI o co najmniej 0,22 pkt.										
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.	Ogółem	403 (61,9)	651	170 (52,0)	327	1,50 (1,15; 1,96)	0,10 (0,03; 0,16)	10 (7; 34)	TAK

4.3.2. Ocena jakości życia w skali SF-36

Analiza danych pochodzących z badania *SELECT-COMPARE* wskazuje na znamienne statystycznie wyższą skuteczność UPA względem ADA w zakresie poprawy jakości życia ocenianej w skali SF-36.

Wyniki uzyskane przez chorych poddanych terapii UPA+MTX w czasie 26 i 48 tygodni znajdują się na granicy istotności klinicznej (przyjmuje się, że minimalna klinicznie istotna zmiana wynosi 10).

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Zmiana wyniku w skali SF-36 (PCS) względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali SF-36 (PCS) względem wartości początkowych*								
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	12 tyg.**	Ogółem	7,9 (10,2)	651	6,3 (8,5)	327	1,60 (0,39; 2,81)	TAK
	26 tyg.**		9,5 (11,74)	651	7,8 (9,58)	327	1,70 (0,32; 3,08)	TAK
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019a)	48 tyg.		9,8 (13,67)	651	8,1 (11,07)	327	1,70 (0,11; 3,29)	TAK

*wartości SD obliczone na podstawie 95%CI odczytanych z wykresów

4.3.3. Ocena nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny nasilenia zmęczenia ocenianej w skali FACIT-F stwierdzono wyłącznie w czasie 12 tygodni. W dłuższych okresach obserwacji, tj. w czasie 26 i 48 tygodni nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy UPA i ADA.

Zmęczenie u chorych na RZS jest często odczuwane wyjątkowo silnie, utrzymując się bez związku z wykonywanymi wcześniej czynnościami. Nieakceptowalne natężenie zmęczenia utrzymuje się u znacznego odsetka chorych, pomimo prowadzonego postępowania terapeutycznego [Cutolo 2014, Taylor 2016].

Dane zestawiono w poniższej tabeli

Tabela 18.
Zmiana wyniku w skali oceny nasilenia zmęczenia FACIT-F względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych*								
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	12 tyg.**	Ogółem	9,0 (13,01)	651	7,4 (11,03)	327	1,60 (0,04; 3,16)	TAK
	26 tyg.**		9,7 (12,76)	651	8,2 (11,39)	327	1,5 (-0,02; 3,02)	NIE
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019a)	48 tyg.		10,2 (14,97)	651	8,9 (12,46)	327	1,3 (-0,47; 3,07)	NIE

*wartości SD obliczone na podstawie 95%CI odczytanych z wykresów

4.4. Ocena natężenia bólu

4.4.1. Ocena w skali VAS

Wyniki badania *SELECT-COMPARE* wskazują na znamiennej statycznie wyższą skuteczność UPA względem ADA w ocenie redukcji natężenia bólu w skali VAS w każdym z poddanych analizie okresów obserwacji.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych (ocena chorego) (0-100)**								
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	12 tyg.	Ogółem	-32,1* (31,89)	651	-25,6* (29,48)	327	-6,50 (-10,53; -2,47)	TAK
	26 tyg.		-36,8 (35,72)	651	-32,3 (31,28)	327	-4,50 (-8,86; -0,14)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.		-36,7* (b/d)	651	-32,1* (b/d)	327	-4,6 (b/d)	TAK (p≤0,05) ***

*informacja przedstawiona przez autorów badania

**wartości średnie oraz 95%CI odczytano z wykresu (SD obliczono na podstawie odczytanego z wykresu 95%CI)

***IS stwierdzona na podstawie danych przedstawionych w publikacji

4.5. Ocena porannej sztywności stawów

Pomimo numerycznej przewagi UPA nad ADA w zakresie redukcji porannej sztywności stawów nie uzyskano istotności statystycznej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

Przedstawione w poniższej tabeli dane zostały obliczone samodzielnie, przez autorów niniejszej analizy.

Tabela 20.
Czas trwania porannej sztywności stawów względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana czasu trwania porannej sztywności stawów względem wartości początkowych [min.]*								
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	12 tyg.	Ogółem	-93,0** (139,29)	651	-84,0** (122,78)	327	-9,00 (-26,08; 8,08)	NIE
	26 tyg.		-100,2** (142,55)	651	-91,3** (128,67)	327	-8,90 (-26,63; 8,83)	NIE
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.		-101,7*** (149,06)	651	-95,5*** (132,07)	327	-6,20 (-24,53; 12,13)	NIE

*95%CI odczytano z wykresów (SD obliczono na podstawie odczytanego 95%CI)

**wartości średnie wskazano na wykresie w publikacji *Fleischmann 2019a*

***wartości przedstawione przez autorów badania

4.6. Ocena progresji radiologicznej

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie braku wystąpienia progresji radiologicznej w czasie 26 i 48 tygodni. Należy podkreślić, że autorzy publikacji wskazali, że dla oceny radiograficznej analiza nie była planowana.

Przedstawione w poniższej tabeli dane zostały obliczone samodzielnie, przez autorów niniejszej analizy.

Tabela 21.
Częstość występowania braku progresji radiologicznej

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Brak progresji radiologicznej										
<i>SELECT-COMPARE (Fleischman n 2019a)</i>	26 tyg.	Ogółem	566 (86,9)	65 1	287 (87,8)	32 7	0,93 (0,62; 1,39)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
<i>SELECT-COMPARE (Fleischman n 2019a)</i>	48 tyg.		560 (86,0)	65 1	287 (87,8)	32 7	0,86 (0,58; 1,28)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny zmian radiologicznych względem wartości początkowych w zakresie skali mTSS, oceny wskaźnika nadżerek stawowych oraz wskaźnika zwężenia szpar stawowych w czasie 26 i 48 tygodni.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS	
			Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*			
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena ogólna w zmodyfikowanej skali Sharpa/van der Heijde (mTSS)*									
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.	Ogółem	Ekstrapolacja liniowa	0,24 (3,83)	651	0,1 (3,25)	327	0,14 (-0,32; 0,60)	NIE
	26 tyg.		Wartości obserwowane	0,20 (3,39)	651	0,04 (2,97)	327	0,16 (-0,25; 0,57)	NIE
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.		Ekstrapolacja liniowa	0,28 (6,38)	651	0,39 (5,42)	327	-0,11 (-0,88; 0,66)	NIE
	48 tyg.		Wartości obserwowane	0,26 (3,32)	651	0,14 (3,07)	327	0,12 (-0,30; 0,54)	NIE
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika nadżerek stawowych*									
<i>SELECT-COMPARE</i>	26 tyg.	Ogółem	Ekstrapolacja liniowa	0,03 (2,07)	651	0,02 (1,86)	327	0,01 (-0,25; 0,27)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*		
<i>(Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.		Wartości obserwowane	0,01 (1,73)	651	0,00 (1,47)	327	0,01 (-0,20; 0,22)	NIE
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.		Ekstrapolacja liniowa	0,09 (3,57)	651	0,23 (3,07)	327	-0,14 (-0,57; 0,29)	NIE
	48 tyg.		Wartości obserwowane	0,08 (1,79)	651	0,10 (1,63)	327	-0,02 (-0,24; 0,20)	NIE
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika zwężenia szpar stawowych*									
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.	Ogółem	Ekstrapolacja liniowa	0,22 (2,41)	651	0,14 (2,11)	327	0,08 (-0,21; 0,37)	NIE
	26 tyg.		Wartości obserwowane	0,23 (2,13)	651	0,14 (1,93)	327	0,09 (-0,18; 0,36)	NIE
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.		Ekstrapolacja liniowa	0,21 (3,57)	651	0,17 (3,07)	327	0,04 (-0,39; 0,47)	NIE
	48 tyg.		Wartości obserwowane	0,18 (2,30)	651	0,03 (2,17)	327	0,15 (-0,14; 0,44)	NIE

*wartości SD obliczone na podstawie 95%CI odczytanych z wykresów

5. Ocena bezpieczeństwa upadacytynibu względem adalimumabu

Ocenę bezpieczeństwa UPA+MTX względem ADA+MTX w czasie 26 tygodni przeprowadzono na podstawie badania *SELECT-COMPARE* (publikacja *Fleischmann 2019*). Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- zmiany w wynikach badań laboratoryjnych.

Długookresową ocenę bezpieczeństwa UPA+MTX względem ADA+MTX w czasie 48 tygodni przeprowadzono na podstawie przedłużenia badania *SELECT-COMPARE* (publikacja *Fleischmann 2019a*). Ocenie poddano punkty końcowe takie jak:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- wyniki badań laboratoryjnych.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

5.1. Zgony

Podczas 26-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu *SELECT-COMPARE* u chorych stosujących UPA+MTX nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. U chorych z grupy ADA+MTX wystąpił on natomiast u 2 (0,6%) chorych – przyczyną zgonu u pierwszego chorego był uraz czaszkowo-mózgowy w wyniku wypadku samochodowego, a u kolejnego chorego zgon związany był ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym spowodowanym niewydolnością lewej komory serca. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Jak wskazali autorzy badania *SELECT-COMPARE*, po rozpoczęciu terapii ratunkowej aż do 26. tyg. badania nie odnotowano zgonów w żadnej z grup.

W czasie 48 tygodni częstość występowania zgonów była zbliżona w grupie UPA+MTX (0,4%; 0,4 zdarzeń/100 pacjentolat) i ADA+MTX (0,7%; 0,9 zdarzeń/100 pacjentolat). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 23.
Częstość występowania zgonów*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.	Zgony ogółem	0 (0,0)	650	2 (0,6)**	327	0,05 (0,00; 0,95)	-0,01 (-0,02; 0,00)	NIE
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.	Zgony ogółem***	5 (0,4)^	1417	4 (0,7)^^	579	0,51 (0,14; 1,90)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE

*w publikacji *Fleischmann 2019* przedstawiono dane cenzurowane w momencie rozpoczęcia przez chorych stosowania terapii ratunkowej

**przyczyną zgonu u 1 (0,3%) chorego był uraz czaszkowo-mózgowy w wyniku wypadku samochodowego, a u kolejnego zgon związany był ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym spowodowanym niewydolnością lewej komory serca

***obejmowały także zgony niezastniałe w trakcie leczenia; u wszystkich chorych, u których odnotowano zgony związane z układem sercowo-naczyniowym istniały czynniki ryzyka wystąpienia tego typu zdarzeń

^przyczyną zgonu u 1 (0,1%) chorego była niewydolność serca, u kolejnego miażdżyca tętnic wieńcowych, u 1 (0,1%) chorego odnotowano nagły zgon, natomiast u 2 (0,1%) chorych przyczyna zgonu była nieznana/nieustalona

^^odnotowano 1 (0,2%) zgon z powodu niewydolności lewej komory serca, 1 (0,2%) z powodu urazu czaszkowo-mózgowego, 1 (0,2%) z powodu raka jelita grubego oraz 1 (0,2%) z powodu mieszanej choroby tkanki łącznej

Tabela 24.
Częstość występowania zgonów z uwzględnieniem ekspozycji na lek

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MTX		ADA+MTX	
			Liczba zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba pacjentolat	Liczba zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba pacjentolat
Zgony						
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.	Zgony ogółem*	0,4 (0,1; 0,9)	1243,3	0,9 (0,2; 2,2)	467,8

*obejmowały także zgony niezastniałe w trakcie leczenia

5.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u podobnego odsetka chorych w grupie stosującej upadacytynib (3,7%), jak i adalimumab (4,3%).

Zarówno w przypadku powyższych zdarzeń, jak i ciężkich zakażeń ogółem różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W żadnej z grup nie zaobserwowano przypadków ciężkiego zakażenia wirusem półpaśca.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 25.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	24 (3,7)	650	14 (4,3)	327	0,86 (0,44; 1,68)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.	Ciężkie zakażenia ogółem	12 (1,8)	650	5 (1,5)	327	1,21 (0,42; 3,47)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
		Ciężkie zakażenie wirusem półpaśca	0 (0,0)	650	0 (0,0)	327	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,00; 0,00)	NIE

*w publikacji *Fleischmann 2019* przedstawiono dane cenzurowane w momencie rozpoczęcia przez chorych stosowania terapii ratunkowej

Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia w czasie 48 tygodni badania *SELECT-COMPARE* obserwowano częściej w grupie ADA+MTX (15,6 zdarzeń/100 pacjentolat) niż w grupie UPA+MTX (12,9 zdarzeń/100 pacjentolat). Ciężkie zakażenia ogółem występowały z podobną częstością w obu grupach (4,1 vs 4,3 zdarzenia/100 pacjentolat).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 26.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia z uwzględnieniem ekspozycji na lek

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MTX		ADA+MTX	
			Liczba zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba pacjentolat	Liczba zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba pacjentolat
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia						
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	12,9 (11,0; 15,1)	1243,3	15,6 (12,2; 19,6)	467,8
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.	Ciężkie zakażenia ogółem	4,1 (3,1; 5,4)	1243,3	4,3 (2,6; 6,6)	467,8

5.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 64,2% chorych z grupy badanej i 60,2% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Również analiza częstości występowania zakażeń (w tym zakażeń oportunistycznych i wirusem półpaśca), nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (w tym zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich) potwierdzonych orzeczeniem komisji ekspertów oraz perforacji przewodu pokarmowego nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami.

Jedynym zdarzeniem obserwowanym istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej były zaburzenia wątroby ogółem (odpowiednio 6,6% vs 3,7%), które obejmowały głównie przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wykazane w badaniach laboratoryjnych.

Jak wskazali autorzy badania *SELECT COMPARE*, po rozpoczęciu terapii ratunkowej aż do 26. tyg. badania nie odnotowano poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych czy zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (potwierdzonych orzeczeniem komisji ekspertów) w żadnej z grup.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	26 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	417 (64,2)	650	197 (60,2)	327	1,18 (0,90; 1,55)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d (n/d)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	26 tyg.	Zakażenia ogółem	226 (34,8)	650	95 (29,1)	327	1,30 (0,98; 1,74)	0,06 (-0,00; 0,12)	n/d (n/d)	NIE
		Zakażenie oportunistyczne	4 (0,6) ^{^^}	650	1 (0,3) ^{##}	327	2,02 (0,22; 18,13)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d (n/d)	NIE
		Zakażenie wirusem półpaśca	5 (0,8)	650	1 (0,3)	327	2,53 (0,29; 21,72)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d (n/d)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	26 tyg.	Nowotwór złośliwy (w tym nieczerniakowy nowotwór skóry)	0 (0,0)	650	1 (0,3) ^{**}	327	0,05 (0,00; 3,21)	-0,00 (-0,01; 0,00)	n/d (n/d)	NIE
Zaburzenia serca										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	26 tyg.	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (potwierdzone orzeczeniem komisji ekspertów)	0 (0,0)	650	2 (0,6) ^{***}	327	0,05 (0,00; 0,95)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d (n/d)	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	26 tyg.	Zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ogółem (potwierdzone orzeczeniem komisji ekspertów) [#]	2 (0,3)	650	3 (0,9)	327	0,33 (0,06; 2,00)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d (n/d)	NIE
		Zatorowość płucna	1 (0,2)	650	3 (0,9)	327	0,17 (0,02; 1,61)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d (n/d)	NIE
		Zakrzepica żył głębokich	1 (0,2)	650	0 (0,0)	327	4,50 (0,07; 286,16)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d (n/d)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	26 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego	2 (0,3) [^]	650	0 (0,0)	327	4,50 (0,24; 85,04)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d (n/d)	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019)	26 tyg.	Zaburzenia wątroby ogółem ^{^^}	43 (6,6)	650	12 (3,7)	327	1,86 (0,97; 3,58)	0,03 (0,002; 0,06)	33 (16; 500)	TAK

*w publikacji *Fleischmann 2019* przedstawiono dane cenzurowane w momencie rozpoczęcia przez chorych stosowania terapii ratunkowej

**u chorego odnotowano raka podstawnokomórkowego w czasie pierwszych 14 tygodni badania

***w tym u 1 (0,3%) chorego był to udar niezakończony zgonem i zdarzenie sercowo-naczyniowe zakończone zgonem u kolejnego chorego

[^]nie były to zdarzenia zgłaszane spontanicznie, dotyczyły przypadku zapalenia otrzewnej (z towarzyszącym zapaleniem wyrostka robaczkowego i ropniem jajowodu) u 1 (0,2%) chorego i ropnia odbytu u kolejnego chorego

^{^^}obejmowały głównie zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych wykazaną w badaniach

^{^^^}w tym kandydoza jamy ustnej u 3 (0,5%) chorych i kandydoza przełyku u 1 (0,2%) chorego; odnotowano tylko 1 (0,2%) przypadek gruźlicy utajonej w grupie UPA+MTX

[#]u wszystkich chorych, u których odnotowano zdarzenia, istniały czynniki ryzyka ich wystąpienia

^{###}w tym 2 przypadki kandydozy jamy ustnej odnotowane u tego samego chorego

W czasie 48 tygodni badania *SELECT-COMPARE* częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była wyższa w grupie kontrolnej (294,8 zdarzeń/100 pacjentolat) niż w grupie badanej (266,4 zdarzeń/100 pacjentolat).

Zakażenia ogółem występowały częściej u chorych stosujących upadacytynib (86,8 zdarzeń/100 pacjentolat) niż adalimumab (79,1 zdarzeń/100 pacjentolat), jednak częstość występowania zakażeń oportunistycznych była zbliżona w obu grupach (0,7 vs 0,6 zdarzeń/100 pacjentolat). Jak wskazali autorzy badania, najczęściej występującym zakażeniem oportunistycznym była grzybica jamy ustnej. Częstość występowania zakażenia wirusem półpaśca była wyższa u chorych z grupy UPA+MTX (3,1 zdarzeń/100 pacjentolat) niż ADA+MTX (1,3 zdarzeń/100 pacjentolat). Żadne z odnotowanych zakażeń wirusem półpaśca nie miało charakteru meningoencefalopatycznego ani nie obejmowało narządów wewnętrznych (nieskórnych), z wyjątkiem jednego zdarzenia okulistycznego w grupie badanej, zgłoszonego jako oftalmiczne, które było przyczyną zaprzestania stosowania badanego leku. Większość zakażeń wirusem półpaśca nie była ciężka i dotyczyła 1-2 dermatomów.

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych czy zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (potwierdzone orzeczeniem komisji ekspertów), a także perforacji przewodu pokarmowego.

Jak podali autorzy badania *SELECT COMPARE*, do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ($\geq 7,5$ zdarzeń/100 pacjentolat) w grupie badanej należały zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie nosogardzieli i zwiększenie aktywności AlAT, natomiast najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami w grupie kontrolnej były zakażenia dróg moczowych i pogorszenie RZS (w badaniu nie przedstawiono szczegółowych danych na temat liczby zgłaszanych zdarzeń).

Poniższe tabele zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 28.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+ ksLMPCh		ADA+ ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	48 tyg.	Nowotwór złośliwy (z wykluczeniem nieczerniakowego nowotworu skóry)	5 (0,4)*	1417	3 (0,5)**	579	0,68 (0,16; 2,85)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
		Nieczerniakowy nowotwór skóry	3 (0,2)^^	1417	1 (0,2) ^^^	579	1,23 (0,13; 11,81)	0,00 (-0,00; 0,00)	NIE
Zaburzenia serca									
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	48 tyg.	Poważne zdarzenia sercowo- naczyniowe (potwierdzone orzeczeniem komisji ekspertów)	5 (0,4)***	1417	2 (0,4)^	579	1,02 (0,20; 5,28)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	48 tyg.	Zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ogółem (potwierdzone orzeczeniem komisji ekspertów)**	3 (0,2)	1417	5 (0,9)	579	0,24 (0,06; 1,02)	-0,01 (-0,01; 0,00)	NIE
		Zatorowość płucna	2 (0,1)###	1417	4 (0,7)	579	0,20 (0,04; 1,11)	-0,01 (-0,01; 0,00)	NIE
		Zakrzepica żył głębokich	3 (0,2)###	1417	1 (0,2)	579	1,23 (0,13; 11,81)	0,00 (-0,00; 0,00)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	48 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego	3 (0,2)#	1417	0 (0,0)	579	4,10 (0,34; 49,64)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE

*w tym rak krtani u 1 (0,1%) chorego, gruczolakorak endometrium u 1 (0,1%) chorej, czerniak złośliwy u 1 (0,1%) chorego, gruczolakorak żołądka u 1 (0,1%) chorego i gruczolakorak jelita grubego u 1 (0,1%) chorego

**w tym czerniak złośliwy u 1 (0,2%) chorego, rak okrężnicy z przerzutami u 1 (0,2%) chorego i złośliwy nowotwór płuc u 1 (0,2%) chorego

***w tym udar niezakończony zgonem u 1 (0,1%) chorego, zawał serca niezakończony zgonem u 3 (0,2%) chorych i zdarzenie sercowo-naczyniowe zakończone zgonem u 1 (0,1%) chorego

^w tym udar niezakończony zgonem u 1 (0,2%) chorego oraz zdarzenie sercowo-naczyniowe zakończone zgonem u 1 (0,2%) chorego

^^w tym rak podstawnokomórkowy u 2 (0,1%) chorych i rak płaskonabłonkowy u 1 (0,1%) chorego, nie odnotowano przypadków chłoniaka

^^^w tym rak podstawnokomórkowy u 1 (0,2%) chorego, nie odnotowano przypadków chłoniaka

#żadne ze zdarzeń nie zostało zgłoszone spontanicznie, zdarzenia te obejmowały zapalenie otrzewnej

(z towarzyszącym zapaleniem wyrostka robaczkowego i ropniem jajowodu), ropień odbytu i przetoki odbytu

##u wszystkich chorych odnotowano co najmniej jeden czynnik ryzyka wystąpienia tych zdarzeń oprócz RZS, w tym stwierdzone w wywiadzie zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych występujące w rodzinie, otyłość, nadciśnienie i palenie tytoniu

###u 1 (0,1%) chorego odnotowano zarówno zatorowość płucną jak i zakrzepicę żył głębokich

Tabela 29.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia z uwzględnieniem ekspozycji na lek

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MTX		ADA+MTX	
			Liczba zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba pacjentolat	Liczba zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba pacjentolat
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia						
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	48 tyg.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	266,4 (257,4; 275,6)	1243,3	294,8 (279,4; 310,8)	467,8
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	48 tyg.	Zakażenia ogółem	86,8 (81,7; 92,1)	1243,3	79,1 (71,2; 87,6)	467,8
		Zakażenie oportunistyczne	0,7 (0,3; 1,4)	1243,3	0,6 (0,1; 1,9)	467,8
		Zakażenie wirusem półpaśca	3,1 (2,2; 4,2)	1243,3	1,3 (0,5; 2,8)	467,8
		Aktywna gruźlica	0,1 (b/d)	1243,3	0,2 (b/d)	467,8
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	48 tyg.	Nowotwór złośliwy (z wykluczeniem nieczerniakowego nowotworu skóry)	0,4 (0,1; 0,9)	1243,3	0,6 (0,1; 1,9)	467,8
		Nieczerniakowy nowotwór skóry	0,2 (0; 0,7)	1243,3	0,2 (0; 1,2)	467,8
Zaburzenia serca						
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	48 tyg.	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (potwierdzone orzeczeniem komisji ekspertów)*	0,4 (0,1; 0,9)	1243,3	0,4 (0,1; 1,5)	467,8
Zaburzenia naczyniowe						
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	48 tyg.	Zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowozatorowych ogółem (potwierdzone orzeczeniem komisji ekspertów)*	0,3 (0,1; 0,8)	1243,3	1,1 (0,3; 2,5)	467,8
Zaburzenia żołądka i jelit						
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	48 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego**	0,2 (0; 0,7)	1243,3	0 (0,0; 0,0)	467,8
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MTX		ADA+MTX	
			Liczba zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba pacjentolat	Liczba zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba pacjentolat
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	48 tyg.	Zaburzenia wątroby ogółem***	17,7 (15,4; 20,2)	1243,3	13,9 (10,7; 17,7)	467,8

*wskaznik częstości występowania dopasowany do ekspozycji

**obejmowały zdarzenia zidentyfikowane zgodnie z zapytaniem wg standaryzowanej klasyfikacji MeDDRA

***obejmowały głównie bezobjawową zwiększoną aktywność AlAT/AspAT, większość z nich nie prowadziła do przedwczesnego zaprzestania stosowania leku

5.4. Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych

W czasie 24 tygodni badania *SELECT-COMPARE* w grupie chorych stosujących adalimumab w porównaniu z chorymi stosującymi upadacytynib zaobserwowano większy wzrost względem wartości początkowych parametrów takich jak stężenie hemoglobiny czy liczba limfocytów oraz większą redukcję liczby neutrofilów i płytek krwi. Za wyjątkiem zmian w liczbie neutrofilów, różnice między grupami były istotne statystycznie.

Jak wskazali autorzy publikacji, u chorych otrzymujących adalimumab lub upadacytynib, średnie wartości stężenia hemoglobiny mieściły się w zakresach normy z niewielkim wzrostem w grupie stosującej adalimumab.

Z kolei, w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano większy wzrost wartości stężenia cholesterolu LDL i HDL oraz aktywności AlAT, AspAT, kinazy fosfokreatynowej i stężenia kreatyniny względem wartości początkowych. Różnice między grupami były znamienne statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 30.
Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości początkowych*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości początkowych								
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)	26 tyg.	Stężenie hemoglobiny [mg/dl]	0,12 (0,99)	650	0,30 (0,94)	327	-0,18 (-0,31; -0,05)	TAK
		Liczba neutrofilów [10 ⁹ /l]	-1,17 (2,16)	650	-1,24 (2,21)	327	0,07 (-0,22; 0,36)	NIE
		Liczba limfocytów [10 ⁹ /l]	0,06 (0,64)	650	0,34 (0,55)	327	-0,28 (-0,36; -0,20)	TAK
		Liczba płytek krwi [10 ⁹ /l]	-21,9 (67,42)	650	-30,5 (59,17)	327	8,60 (0,35; 16,85)	TAK
		Stężenie frakcji LDL cholesterolu [mg/dl]	19,84 (30,01)	650	2,44 (26,68)	327	17,40 (13,70; 21,10)	TAK
		Stężenie frakcji HDL cholesterolu [mg/dl]	7,88 (12,76)	650	0,54 (11,99)	327	7,34 (5,71; 8,97)	TAK
		Aktywność AIAT [j./l]	6,7 (17,63)	650	1,4 (12,82)	327	5,30 (3,36; 7,24)	TAK
		Aktywność AspAT [j./l]	6,4 (10,26)	650	2,1 (10,40)	327	4,30 (2,92; 5,68)	TAK
		Stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,06 (0,1)	650	0,02 (0,1)	327	0,04 (0,03; 0,05)	TAK
Aktywność kinazy fosfokreatynowej [j./l]	83,92 (192,07)	650	24,17 (49,12)	327	59,75 (44,05; 75,45)	TAK		

*w publikacji Fleischmann 2019 przedstawiono dane cenzurowane w momencie rozpoczęcia przez chorych stosowania terapii ratunkowej

Analiza odsetków chorych, u których odnotowano pogorszenie stopnia ciężkości parametrów laboratoryjnych wskazuje w odniesieniu do większości z nich brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Istotnie statystycznie wyższe odsetki chorych w grupie UPA stwierdzono w odniesieniu do poziomu limfocytów w stopniu 3 i 4 oraz ALT w stopniu 3.

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 31.

Częstość występowania pogorszenia stopnia ciężkości parametrów laboratoryjnych (stopień 3 lub 4) w czasie 26 tygodni (dane zbierane do momentu rozpoczęcia terapii ratunkowej)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane											
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.	Hemoglobina [g/dl]	3 (redukcja 2,1-2,9 lub Hb \geq 7,0- $<$ 8,0)	24 (3.7)	650	6 (1.8)	325	2,04 (0,82; 5,04)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE
			4 (redukcja \geq 3,0 lub Hb $<$ 7,0)	5 (0.8)	650	2 (0.6)	325	1,25 (0,24; 6,49)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.	Płytki krwi [$\times 10^9/l$]	3 (20- $<$ 50)	0 (0,0)	649	0 (0,0)	325	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,00; 0,00)	n/d	NIE
			4 ($<$ 20)	0 (0,0)	649	0 (0,0)	325	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,00; 0,00)	n/d	NIE
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.	Limfocyty [$\times 10^9/l$]	3 (0,5- $<$ 1,0)	116 (17.8)	650	18 (5.5)	325	3,70 (2,21; 6,21)	0,12 (0,08; 0,16)	NNH=8 (6; 12)	TAK
			4 ($<$ 0,5)	8 (1.2)	650	0 (0,0)	325	4,53 (1,04; 19,81)	0,01 (0,003; 0,02)	NNH=10 (5; 333)	TAK
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.	Neutrofile [$\times 10^9/l$]	3 (0,5- $<$ 1,0)	4 (0.6)	650	1 (0.3)	325	2,01 (0,22; 18,02)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4 ($<$ 0,5)	3 (0.5)	650	0 (0,0)	325	4,50 (0,41; 49,70)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.	ALT [U/l]	3 (3-8x powyżej GGN)	25 (3.8)	650	4 (1.2)	326	3,22 (1,11; 9,33)	0,03 (0,01; 0,05)	NNH=33 (20; 100)	TAK
			4 ($>$ 8x powyżej GGN)	3 (0.5)	650	2 (0.6)	326	0,75 (0,12; 4,52)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)</i>	26 tyg.	AST [U/l]	3 (3-8x powyżej GGN)	13 (2.0)	650	4 (1.2)	326	1,64 (0,53; 5,08)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			4 (>8x powyżej GGN)	2 (0.3)	650	1 (0.3)	326	1,00 (0,09; 11,10)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)	26 tyg.	Klirens kreatyniny [U/l]	3 (>5xGGN-10xGGN)	5 (0.8)	650	1 (0.3)	326	2,52 (0,29; 21,65)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
			4 (>10xGGN)	2 (0.3)	650	1 (0.3)	326	1,00 (0,09; 11,10)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)	26 tyg.	Kreatynina [μmol/l]	3 (>3-6xGGN)	1 (0.2)	650	1 (0.3)	326	0,50 (0,03; 8,03)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			4 (>6xGGN)	0 (0,0)	650	0 (0,0)	326	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,00; 0,00)	n/d	NIE

5.5. Wyniki badań laboratoryjnych

W 48. tygodniu badania *SELECT-COMPARE* w grupie badanej odnotowano wyższe wartości stężenia frakcji LDL, HDL cholesterolu i stężenia kreatyniny, a także wyższe wartości aktywności AlAT, AspAT i kinazy fosfokreatynowej niż w grupie kontrolnej. Z kolei, w grupie ADA+MTX obserwowano wyższe niż w grupie UPA+MTX wartości stężenia hemoglobiny, a także liczby neutrofilów, limfocytów i płytek krwi.

Jak wskazali autorzy publikacji, do 48 tygodnia badania *SELECT-COMPARE* u chorych otrzymujących adalimumab lub upadacytytib, średnie wartości stężenia hemoglobiny, liczby neutrofilii, limfocytów i płytek krwi pozostały na podobnym poziomie jak w czasie pierwszych 26 tygodni badania i mieściły się w zakresach normy.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Wyniki badań laboratoryjnych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wyniki badań laboratoryjnych								
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	48 tyg.	Stężenie frakcji LDL cholesterolu [mg/dl]	19,61 (29,22)	1417	7,42 (25,85)	579	12,19 (9,59; 14,79)	TAK
		Stężenie frakcji HDL cholesterolu [mg/dl]	6,3 (12,57)	1417	1,66 (12,17)	579	4,64 (3,45; 5,83)	TAK
		Aktywność AIAT [j./l]	6,1 (14,4)	1417	1,7 (17,7)	579	4,40 (2,77; 6,03)	TAK
		Aktywność AspAT [j./l]	6,4 (9,8)	1417	1,9 (12,1)	579	4,50 (3,39; 5,61)	TAK
		Stężenie kreatyniny [μmol/l]	5,6 (9,7)	1417	2,8 (7,4)	579	2,80 (2,01; 3,59)	TAK
		Aktywność kinazy fosfokreatynowej [j./l]	78,27 (113,43)	1417	21,76 (55,51)	579	56,51 (49,07; 63,95)	TAK

*dane odczytane z wykresu

**różnica średnich, obliczenia własne

6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa upadacytyribu względem komparatorów (NMA)

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa upadacytyribu względem leków biologicznych określonych jako komparatory dla analizowanej interwencji została przeprowadzona w ramach NMA dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR (20, 50 i 70);
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem.

NMA przeprowadzono oddzielnie dla I i II linii leczenia w Programie lekowym. Wyniki analizowano w dwóch okresach obserwacji, tj. w czasie 3 i w czasie 6 miesięcy leczenia.

W poniższych rozdziałach przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej dla wszystkich leków biologicznych uwzględnionych w konstrukcji sieci a następnie jej wyniki – wyłącznie dla porównań z lekami biologicznymi aktualnie objętymi finansowaniem w ramach Programu lekowego.

6.1. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej - I linia leczenia

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej dla leków stosowanych w I linii leczenia. Dane te przedstawiono w formie tabelarycznej, dla dwóch okresów obserwacji (3 i 6 miesięcy).

Nie opracowywano ich interpretacji, gdyż nie stanowią one co do zasady wyników analizy.

██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■

6.1.4.2. W czasie 6 miesięcy

Tabela 40.

Dane wejściowe do NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 6 miesięcy (I linia leczenia)

██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	██████████	■	■	■

6.2. Wyniki NMA – I linia leczenia

Wyniki metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane dla porównania UPA+ksLMPCh względem leków zdefiniowanych jako komparatory dla analizowanej interwencji w I linii leczenia, tj. leków stosowanych u chorych nieleczonych uprzednio w Programie lekowym:

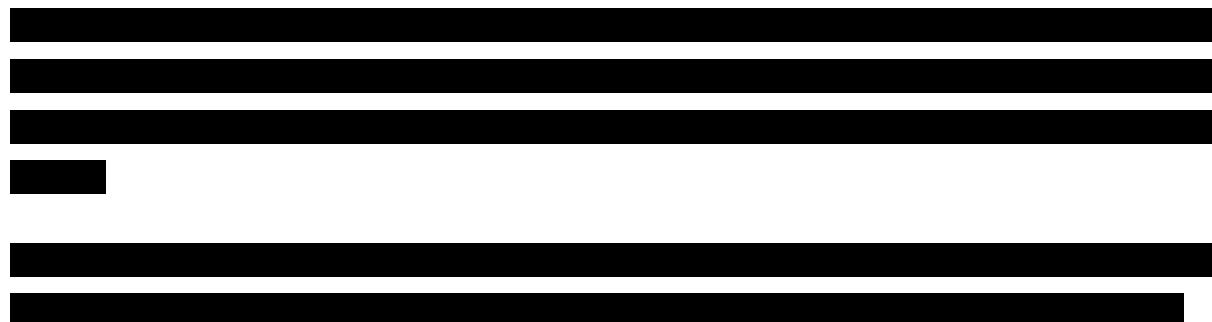
- baricytytib + ksLMPCh;
- tofacytytib + ksLMPCh;
- tocilizumab + ksLMPCh;
- adalimumab + ksLMPCh;
- infliksymab + ksLMPCh;
- etanercept + ksLMPCh;
- golimumab + ksLMPCh;
- certolizumab pegol + ksLMPCh.

oraz komparator techniczny w postaci ksLMPCh stanowiące najczęstszą referencję w badaniach RCT włączonych do analizy (definiowana w zestawieniach danych wejściowych do NMA jako PLC (placebo)).

Analiza wyników metaanalizy sieciowej została przedstawiona przy wykorzystaniu parametrów RR oraz 95% przedziałów wiarygodności (CrI).

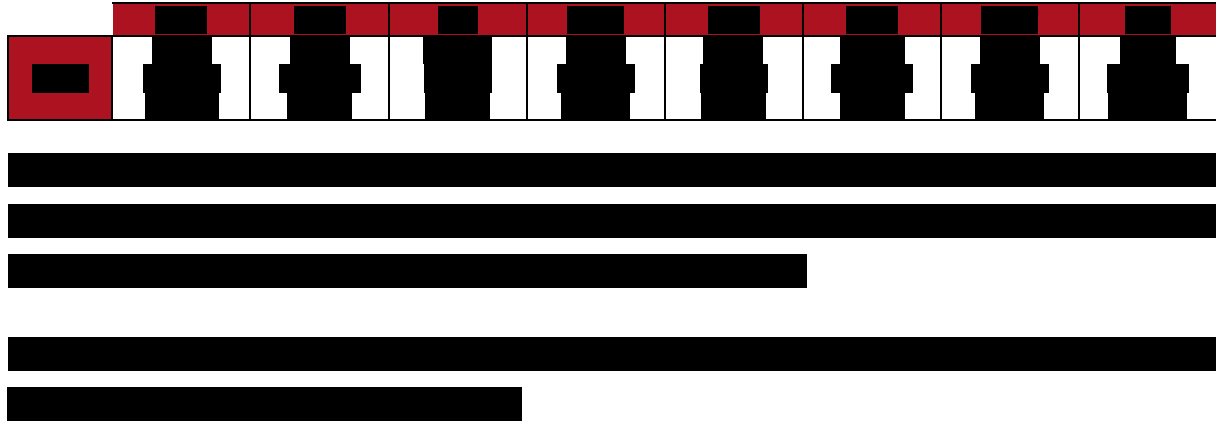
W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonych analiz wraz z ich omówieniem.

6.2.1. ACR 20



Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Wyniki NMA dla ACR 20 w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)

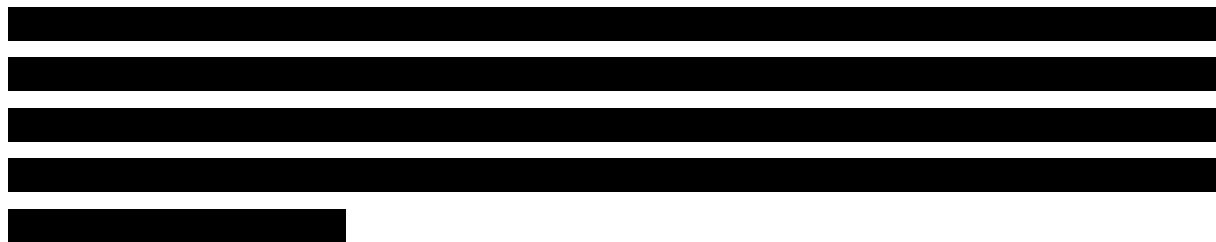


Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Wyniki NMA dla ACR 20 w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)



6.2.2. ACR 50



Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Wyniki NMA dla ACR 50 w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)



[Redacted text block]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Wyniki NMA dla ACR 50 w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)



6.2.3. ACR 70

[Redacted text block]

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Wyniki NMA dla ACR 70 w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)



[Redacted text block]

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Wyniki NMA dla ACR 70 w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)



6.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

[Redacted text block]

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

Tabela 47.
Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.4.2. W czasie 6 miesięcy

Tabela 56.

Dane wejściowe do NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 6 miesięcy (II linia leczenia)

6.4. Wyniki NMA – II linia leczenia

Wyniki metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane dla porównania UPA+ksLMPCh względem leków zdefiniowanych jako komparatory dla analizowanej interwencji w II linii leczenia, tj. leków stosowanych u chorych leczonych uprzednio w Programie lekowym:

- baricytytib + ksLMPCh;
- tofacytytib + ksLMPCh;
- tocilizumab + ksLMPCh;

oraz komparator techniczny w postaci ksLMPCh stanowiące najczęstszą referencję w badaniach RCT włączonych do analizy (definiowana w zestawieniach danych wejściowych do NMA jako PLC (placebo)).

Analiza wyników metaanalizy sieciowej została przedstawiona przy wykorzystaniu parametrów RR oraz 95% przedziałów wiarygodności (CrI)³⁰.

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonych analiz wraz z ich omówieniem.

6.4.1. ACR 20

[Redacted text block]

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 57.
Wyniki NMA dla ACR 20 w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)

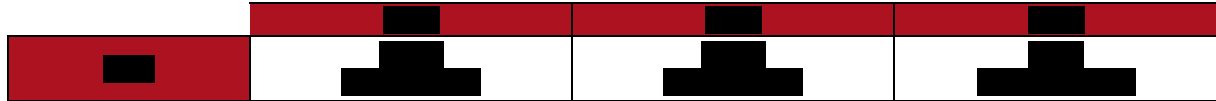
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

³⁰ Wyniki te stanowią podstawę wnioskowania odnośnie skuteczności terapii, rankingi uwzględniono jako dodatkowe źródło informacji przedstawiający w obrazowy sposób zależności pomiędzy terapiami

Tabela 58.
Wyniki NMA dla ACR 20 w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)



6.4.2. ACR 50



Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 59.
Wyniki NMA dla ACR 50 w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)



Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Wyniki NMA dla ACR 50 w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)



6.4.3. ACR 70



[Redacted text]

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 61.
Wyniki NMA dla ACR 70 w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)

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

[Redacted text]

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Wyniki NMA dla ACR 70 w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)

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

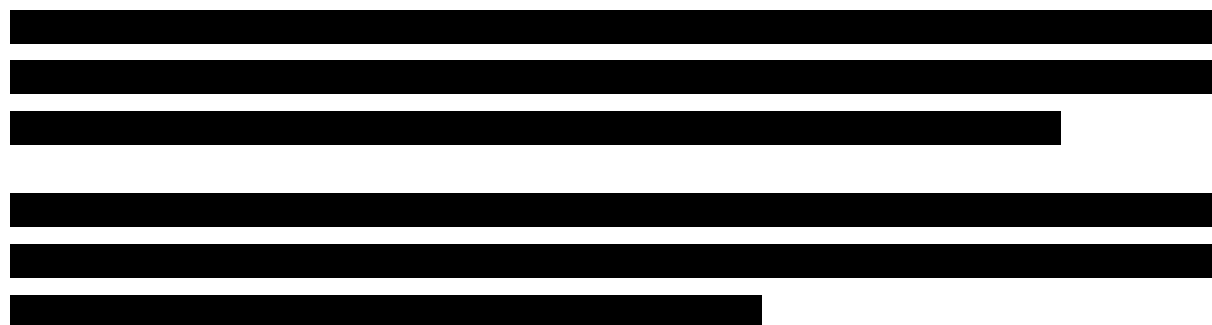
6.4.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

[Redacted text]

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

Tabela 63.
Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)

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



Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)

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

7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™;
- 1 dokument wydany przez FDA w 2019 r. [FDA 2019];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2019].

7.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

Dodatkową analizę bezpieczeństwa produktu leczniczego Rinvoq™ przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Rinvoq™* [ChPL Rinvoq™].

7.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna,

takrolimus i leki biologiczne z grupy LMPCh lub inne inhibitory kinaz janusowych (JAK) i nie zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

Ciężkie zakażenia

Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u chorych otrzymujących upadacytytib. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacytytibu to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. U chorych otrzymujących upadacytytib zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych. W związku ze stosowaniem upadacytytibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przełyku i kryptokokoza.

Leczenia upadacytytibem nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

Przed rozpoczęciem stosowania upadacytytibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u chorych:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice;
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytytibem. Leczenie upadacytytibem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chory, u którego podczas leczenia upadacytytibem wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan chorego i przerwać leczenie upadacytytibem, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytytibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.

W związku z częstszym występowaniem zakażeń u osób w podeszłym wieku ≥ 75 lat, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy chorych.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać chorym z czynną gruźlicą. U chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u chorych z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze.

Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego chorego jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego.

Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem Herpes (np. półpasiec). Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytynibem do czasu ustąpienia epizodu.

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Chorzy, u których wykryto przeciwciała anti-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytynibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe lub inaktywowane u chorych otrzymujących upadacytynib nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed

rozpoczęciem leczenia upadacytytibem zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Nowotwory złośliwe

U chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe. W badaniach klinicznych upadacytytibu obserwowano nowotwory złośliwe. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia upadacytytibem przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznany nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*) lub decydując o kontynuacji leczenia upadacytytibem u chorych, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Rak skóry niebędący czerniakiem

U chorych leczonych upadacytytibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakiem. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

Nieprawidłowości hematologiczne

W badaniach klinicznych u $\leq 1\%$ chorych zgłaszano bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC) $< 1 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględną liczbę limfocytów (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l oraz stężenie hemoglobiny < 8 g/dl. Nie należy rozpoczynać leczenia lub powinno ono zostać czasowo przerwane u chorych z wartościami ANC $< 1 \times 10^9$ komórek/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l lub stężeniem hemoglobiny < 8 g/dl zaobserwowanymi podczas rutynowego postępowania terapeutycznego.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowonaczyniowych. U chorych leczonych upadacytytibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.

Lipidy

Leczenie upadacyty nibem wiązało się ze zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn, ale dowody są ograniczone. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie upadacyty nibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo.

Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby.

W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacyty nibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (DVT ang. *deep venous thrombosis*) i zatorowości płucnej (PE, ang. *pulmonary embolism*) u chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacyty nib. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DVT/PE upadacyty nib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę przy określaniu ryzyka wystąpienia DVT/PE obejmują podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie, chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym i przedłużające się unieruchomienie. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie upadacyty nibem a chorych bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę upadacytytibu

Upadacytytib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Z tego względu, produkty lecznicze, które silnie hamują lub indukują CYP3A4 mogą wpływać na ekspozycję osoczną upadacytytibu.

Podawanie w skojarzeniu z inhibitorami CYP3A4

Ekspozycja na upadacytytib jest zwiększona, kiedy podawany jest w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol i klarytromycyna). W badaniu klinicznym, podawanie upadacytytibu w skojarzeniu z ketokonazolem spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC upadacytytibu odpowiednio o 70% i 75%. U chorych przewlekle leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4 upadacytytib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy rozważyć zastosowanie innych leków niż silne inhibitory CYP3A4, gdy są one stosowane przez dłuższy okres;

Podawanie w skojarzeniu z induktorami CYP3A4

Ekspozycja na upadacytytib jest zmniejszona, kiedy podawany jest w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4 (takimi jak ryfampina i fenytoina), co może prowadzić do zmniejszenia działania leczniczego upadacytytibu. W badaniu klinicznym, podanie w skojarzeniu upadacytytibu po wielokrotnych dawkach ryfampicyny (silny induktor CYP3A) spowodowało zmniejszenie wartości C_{max} i AUC upadacytytibu odpowiednio o około 50% i 60%. Należy monitorować stan chorych w celu wykrycia zmian w aktywności choroby, jeśli upadacytytib jest podawany w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4;

Metotreksat i produkty lecznicze modyfikujące pH (np. środki zobojętniające sok żołądkowy lub inhibitory pompy protonowej) nie mają wpływu na ekspozycję osoczną upadacytytibu.

Możliwy wpływ upadacytytibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Podanie wielokrotnych dawek upadacytytibu 30 mg raz na dobę (dwukrotność zalecanej dawki upadacytytibu) zdrowym uczestnikom miało ograniczony wpływ na osoczną ekspozycję na midazolam (lek będący wrażliwym substratem CYP3A) (zmniejszenie AUC i C_{max} midazolamu o 26%) co wskazuje, że upadacytytib 30 mg raz na dobę może wywierać słabe działanie indukujące CYP3A. W badaniu klinicznym, wartości AUC rozuwastatyny i atorwastatyny zmniejszyły się odpowiednio o 33% i 23%, a wartość C_{max} rozuwastatyny

zmniejszyła się o 23% po podaniu wielokrotnych dawek upadacytyribu 30 mg raz na dobę zdrowym uczestnikom.

Upadacytyrib nie miał istotnego wpływu na C_{max} atorwastatyny lub ekspozycję osoczną na ortohydroksyatorwastatynę (główny aktywny metabolit atorwastatyny). Nie zaleca się zmiany dawki substratów CYP3A lub rozuwastatyny lub atorwastatyny, gdy podawane są w skojarzeniu z upadacytyribem. Upadacytyrib nie ma istotnego wpływu na ekspozycję osoczną na etynyloestradiol, lewonorgestrel, metotreksat lub produkty lecznicze, które są substratami metabolizmu przez CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki upadacytyribu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania upadacytyribu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Upadacytyrib wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików powodując zmiany kostne u płodów szczurów i w sercu płodów królików w przypadku narażenia *in utero*.

Upadacytyrib jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Jeśli chora zajdzie w ciążę w czasie leczenia upadacytyribem, należy poinformować rodziców o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy upadacytyrib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie upadacytyribu do mleka.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Upadacytyrib nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie upadacytyribu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki.

Płodność

Nie oceniano wpływu upadacytynibu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na oddziaływanie na płodność.

7.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Rinvoq™.

Tabela 65.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Rinvoq™

	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych ³¹	Bardzo często
	Zapalenie płuc	Niezbyt często
	Półpasiec	Niezbyt często
	Opryszczka ³²	Niezbyt często
	Kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia	Często
	Hipertriglicydemia	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność CPK we krwi	Często
	Zwiększona aktywność AIAT	Często

³¹ Termin „zakażenie górnych dróg oddechowych” obejmuje: ostre zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie nosogardła, ból w jamie ustnej i gardła, zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych

³² Opryszczka obejmuje opryszczkowe zapalenie jamy ustnej

	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zwiększona aktywność AspAT	Często
	Zwiększenie masy ciała	Często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rinvoq™* [ChPL Rinvoq™]

7.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie lekami z grupy LMPCh, częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 27,4% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 20,9% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat (MTX), częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 19,5% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii w porównaniu z 24,0% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa częstość występowania zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy (2 630 chorych) wynosiła 93,7 zdarzeń na 100 pacjentolat.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie lekami z grupy LMPCh, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 1,2% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 0,6% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii w porównaniu z 0,4% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 3,8 zdarzeń na 100 pacjentolat. Najczęstszym ciężkim zakażeniem było zapalenie płuc. Częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie podczas długotrwałej ekspozycji na lek.

Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u chorych w wieku 75 lat i starszych, choć dane są ograniczone.

Częstość występowania działań niepożądanych w postaci zakażenia w przypadku stosowania upadacytynibu w porównaniu z placebo wynosiła: zakażenie górnych dróg oddechowych

(13,5% vs. 9,5%), zapalenie płuc (0,5% vs. 0,3%), półpasiec (0,7% vs. 0,2%), opryszczka (0,8% vs. 0,5%) oraz kandydoza jamy ustnej (0,4% vs. s. <0,1%). W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie lekami z grupy LMPCh, częstość występowania zakażenia oportunistycznego w okresie 12/14 tygodni wynosiła 0,5% w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg w porównaniu z 0,3% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, w okresie 12/14 tygodni nie było przypadków zakażenia oportunistycznego w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg w monoterapii, a w grupie otrzymującej MTX częstość występowania wynosiła 0,2%. Łączna długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W kontrolowanych placebo badaniach, w których chorzy otrzymywali jednocześnie leki z grupy LMPCh, w okresie do 12/14 tygodni zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $\geq 3x$ górna granica normy (GGN) w co najmniej jednym oznaczeniu u 2,1% oraz 1,5% chorych leczonych upadacytytibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,5% oraz 0,7% chorych otrzymujących placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych miało charakter bezobjawowy i przejściowy.

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, w okresie 12/14 tygodni zwiększenie aktywności AIAT i AspAT $\geq 3x$ GGN w przynajmniej jednym oznaczeniu zaobserwowano u 0,8% oraz 0,4% chorych leczonych upadacytytibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,9% i 0,9% chorych leczonych MTX.

Profil i częstość występowania zwiększonej aktywności AIAT i AspAT były stabilne w czasie, również w długookresowych badaniach kontynuacyjnych.

Zwiększone stężenie lipidów

Leczenie upadacytytibem 15 mg było związane z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL. Nie stwierdzono zmian w stosunku LDL/HDL. Zwiększenie stężeń

obserwowano po 2 do 4 tygodniach leczenia i utrzymywały się one na stałym poziomie podczas długookresowego leczenia. W badaniach kontrolowanych u chorych z początkowymi wartościami poniżej określonych limitów, zwiększenie stężenia powyżej określonego limitu obserwowano co najmniej raz w okresie 12/14 tygodni u następujących odsetków chorych (w tym chorych z pojedynczym oznaczeniem podwyższonej wartości):

- cholesterol całkowity $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% vs. 31%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo;
- cholesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% vs. 19%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo;
- cholesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% vs. 61%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo;
- triglicerydy $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% vs. 15%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo.

Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

W kontrolowanych placebo badaniach u chorych otrzymujących jednocześnie leki z grupy LMPCh, w okresie do 12/14 tygodni, obserwowano zwiększenie aktywności CPK. Zwiększone aktywności CPK $>5x$ górna granica normy (GGN) odnotowano w okresie 12/14 tygodni u 1,0% i 0,3% chorych odpowiednio w grupach otrzymujących upadacytytib 15 mg i w grupach otrzymujących placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności $>5x$ GGN miało charakter przejściowy i nie wymagało przerwania leczenia. Średnie aktywności CPK zwiększały się przez 4 tygodnie ze średnim zwiększeniem o 60 IU/l w 12. tygodniu, a następnie utrzymywały się na stabilnym podwyższonym poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

Neutropenia

W kontrolowanych placebo badaniach, w których chorzy otrzymywali jednocześnie leki z grupy LMPCh, w okresie do 12/14 tygodni zmniejszenie liczby neutrofilów poniżej 1 000 komórek/mm³ w co najmniej jednym oznaczeniu wystąpiło u 1,1% i <1 000 komórek/mm³ leczenie przerywano. Średnia liczba neutrofilów zmniejszała się w okresie 4 do 8 tygodni. Zmniejszona liczba neutrofilów utrzymywała się na stabilnym, niższym niż przed rozpoczęciem leczenia poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

7.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2019 roku wskazano na zwiększenie ryzyka zakażenia, które może wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Rinvoq™. Zwrócono uwagę na konieczność rozważenia ryzyka i korzyści wynikającego z leczenia przed rozpoczęciem terapii lekiem Rinvoq™ u chorych z aktywnym, poważnym, przewlekłym lub nawracającym zakażeniem, z zakażeniem lub chorobą predysponującą do pojawienia się zakażenia w wywiadzie, a także u chorych mieszkających lub przebywających czasowo na terenach objętych gruźlicą. Po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ należy monitorować stan chorego pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia. Należy przerwać leczenie Rinvoq™ jeśli dojdzie do ciężkiego lub oportunistycznego zakażenia – w takim przypadku należy przeprowadzić testy diagnostyczne i wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe do czasu jego ustąpienia.

W dokumencie przedstawiono także ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące gruźlicy, tj. konieczności oceny chorego pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem terapii Rinvoq™. Nie należy podawać produktu leczniczego Rinvoq™ chorym z czynną postacią gruźlicy. Należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rinvoq™ u chorych z nieleczoną, utajoną lub czynną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie udokumentowano przeprowadzenia odpowiedniego leczenia, a także u chorych z czynnikami ryzyka do zarażenia gruźlicą. Należy monitorować chorych pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, włączając to chorych z ujemnym wynikiem testu na obecność gruźlicy.

W dokumencie przedstawiono ponad to ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące reaktywacji wirusów, takich jak wirus opryszczki czy wirus zapalenia wątroby typu B. Jeśli u chorego pojawi się półpasiec, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia Rinvoq™. Zwrócono uwagę, iż zarówno przed rozpoczęciem leczenia Rinvoq™, jak i w jego trakcie powinno być przeprowadzone badanie przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby. W przypadku wykrycia wirusowego zapalenia wątroby w trakcie leczenia Rinvoq™ należy skonsultować się z hepatologiem (ang. *liver specialist*).

W dokumencie zamieszczono także informacje, dotyczące najczęściej występujących ($\geq 1\%$) działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u chorych leczonych Rinvoq™, tj.: zakażenie górnych dróg oddechowych (obejmujące ostre zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych), nudności, kaszel, gorączka. Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rinvoq™ należy rozważyć aktualizację wszystkich szczepień, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Nie zaleca się stosowania żywych szczepionek podczas leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ lub bezpośrednio przed nim.

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

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

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

Tabela 66.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	16
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1
Zaburzenia układu immunologicznego	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3
Zaburzenia psychiczne	-

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu nerwowego	2
Zaburzenia w obrębie oka	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-
Zaburzenia serca	1
Zaburzenia naczyniowe	2
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Zaburzenia żołądka i jelit	4
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-
Badania diagnostyczne	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1
Uwarunkowania społeczne	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	-
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	-

U chorych leczonych upadacytynibem najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (16 zdarzeń), zaburzenia żołądka i jelit (4 zdarzenia) i zaburzenia metabolizmu i odżywiania (3 zdarzenia).

8. Ograniczenia

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

- analiza została przeprowadzona na podstawie porównania bezpośredniego z jednym z wybranych komparatorów (adalimumab). Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących UPA+MTX względem pozostałych komparatorów. Należy jednak podkreślić, że wykonano porównanie bezpośrednie z adalimumabem na podstawie badania RCT, w którym wykazano przewagę interwencji badanej, w związku z czym okoliczności opisane w art. 13.3 Ustawy o refundacji nie zachodzą;

-
- badanie *SELECT-COMPARE* dotyczyło populacji chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej metotreksatem. W badaniu podano informację, że w przypadku stosowania innych leków z grupy ksLMPCh należało przerwać terapię w czasie określonym protokołem badania, natomiast autorzy badania nie wskazali odsetka chorych, u których zastosowano co najmniej 2 ksLMPCh przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Należy jednak podkreślić, że przedstawione dowody są wystarczająco wiarygodne ze względu na fakt, iż MTX stanowi w analizowanym wskazaniu standardowy sposób postępowania klinicznego a ponadto wytyczne wskazują na możliwość zastosowania terapii biologicznej już po jednym ksLMPCh;
 - do badania *SELECT-COMPARE* włączano chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby. Autorzy badania nie wskazali odsetka chorych z wysoką aktywnością choroby na początku udziału w badaniu, jednak średni wynik w skali DAS28-CRP wynoszący w momencie rozpoczęcia badania 5,8 pkt (SD: 1,0) wskazuje na przewagę chorych z wysoką aktywnością choroby;
 - badanie *SELECT-COMPARE* dotyczy w większości chorych, którzy uprzednio nie byli poddani terapii biologicznej. Wyniki uzyskane w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na stosowanie/brak stosowania uprzednio terapii biologicznej świadczą o porównywalnej skuteczności UPA. Daje to podstawę do wnioskowania o pełnej populacji chorych na podstawie wyników ogółem przedstawionych w badaniu *SELECT-COMPARE*;
 - brak precyzyjnej informacji na temat uczestniczenia lub braku w badaniu *SELECT-COMPARE* chorych z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych) lub z RZS z wtórną amyloidozą lub z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń Sjögrena. Należy jednak podkreślić, że są to postaci rzadkie, dla których w przypadku większości leków biologicznych nie są dostępne badania kliniczne, dlatego też ze względów etycznych analizowana interwencja powinna być finansowana również w tym wskazaniu;
 - w NMA ocenę skuteczności oparto na analizie ACR, podczas gdy zgodnie z zapisami Programu lekowego bardziej zasadnym byłoby wykonanie analizy w oparciu o DAS28(CRP). Istotnym jest jednak, że w badaniach nie była oceniana zmiana aktywności choroby z wysokiej na umiarkowaną (tj. uzyskanie DAS28-CRP <5,1). Prawdopodobnie jest to związane z faktem, że zgodnie z kryteriami włączenia do badania uwzględniano w nim chorych o nasileniu choroby umiarkowanym do ciężkiego dlatego też ocena zmiany nasilenia do umiarkowanego nie była adekwatna;
-

-
- dane z części analizowanych badań odczytano z wykresów – jakość tych danych jest niższa w porównaniu do danych uzyskanych z zestawień tabelarycznych lub z tekstu publikacji;
 - w części publikacji brak informacji na temat wcześniejszej terapii lekami biologicznymi;
 - [REDACTED]
 - przegląd systematyczny *Bechman 2019* - brak wniosków bezpośrednio dotyczących UPA;
 - w wielu badaniach po okresie od 12-16 tyg. stosowano terapie ratunkowe rozumiane jako wprowadzenie aktywnego leczenia lub zwiększenie jego dawki lub też zmiana dawki/rodzaju stosowanego leku ksLMPC_h. W większości przypadków wyniki przedstawiane były dla populacji chorych zgodnie z pierwotnym przydziałem do grup;
 - w celu zachowania wskazanego w ChPLach, odpowiedniego dla poszczególnych produktów leczniczych okresu, dla którego należy ocenić odpowiedź na leczenie wyniki odczytywano z wykresu, pomimo dostępności wyników w tekście/tabeli dla innego okresu obserwacji (np. z badania *Kang 2018* nie uwzględniono danych podanych dla 16 tyg. przedstawionych w tekście publikacji, gdyż zgodnie z ChPL ocena odpowiedzi na leczenie powinna zostać dokonana po 12 tygodniach – dane te odczytano z wykresu);
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - w części badań wartości przeliczano z odsetka podanego w publikacji;
 - części badań nie przedstawiono informacji na temat wartości DAS28 (CRP) lub DAS28 (ESR) bądź obu tych wskaźników.
-

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

Analiza kliniczna dla bezpośredniego porównania upadacytynibu względem adalimumabu została przeprowadzona na podstawie wyników badania *SELECT-COMPARE*.

Nie zidentyfikowano badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie UPA względem pozostałych leków wyznaczonych jako komparatory. Porównanie z pozostałymi komparatorami zostało przeprowadzone pośrednio, z zastosowaniem NMA.

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji przedstawiono również dodatkową analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie ChPL Rinvoq™, FDA 2019 i rekordu WHO UMC.

Ocena skuteczności – porównanie bezpośrednie

Porównanie bezpośrednie skuteczności UPA względem ADA zostało przeprowadzone na podstawie badania randomizowanego *SELECT-COMPARE*. W każdej z grup chorzy otrzymywali również MTX.

Wyniki analizy wskazują, iż upadacytynib jest lekiem o znacznie wyższej skuteczności w porównaniu względem adalimumabu w zakresie odsetków chorych, u których odnotowano odpowiedź ACR 20, ACR 50 oraz ACR 70 w czasie 12, 26 oraz 48 tygodni.

Znamienną statystycznie wyższą skuteczność UPA nad ADA stwierdzono również w odniesieniu do odsetków chorych, u których uzyskano remisję oraz niską aktywność choroby ocenianą w skalach DAS28, CDAI i SDAI w okresach obserwacji wynoszących 12, 26 i 48 tygodni. Autorzy publikacji wskazują ponadto, że w większości przypadków upadacytynib szybko wykazywał skuteczność. Już po 4-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia możliwe było odnotowanie znamiennej statystycznie wyższej skuteczności upadacytynibu w porównaniu do adalimumabu.

Istotne jest, iż analiza częstości występowania remisji choroby w skali DAS28(CRP) w podgrupach wyodrębnionych ze względu na zastosowane uprzednio leczenie bLMPCH wskazała na porównywalne wyniki, co jednoznacznie potwierdza możliwość wnioskowania o skuteczności analizowanej interwencji na podstawie badania *SELECT-COMPARE* zarówno w I, jak i w II linii leczenia w Programie lekowym, czyli bez względu na wcześniejsze leczenie biologiczne.

Wyniki dla zmian aktywności choroby w skalach DAS28 (CRP), SDAI i CDAI względem wartości początkowej również wskazują na znamienne statystycznie wyższą skuteczność UPA w porównaniu do ADA we wszystkich okresach obserwacji.

Przewaga skuteczności UPA względem ADA została wykazana także w odniesieniu do zmiany aktywności choroby w skali VAS w ocenie chorego i badacza.

Upadacytytib w znamienne statystycznie wyższym stopniu niż ADA przyczyniał się do redukcji wskaźnika bolesności stawów w czasie 12, 26 i 48 tygodni oraz wskaźnika obrzęknięcia stawów w czasie 12 tygodni względem wartości początkowych. Analiza wykazała również istotną statystycznie wyższą skuteczność UPA nad ADA w odniesieniu do redukcji wartości wskaźnika CRP we wszystkich okresach obserwacji.

Oceny jakości życia dokonano na podstawie HAQ-DI, SF-36 oraz FACIT-F. Wyniki dla HAQ-DI świadczą o istotnej statystycznie większej redukcji stopnia niepełnosprawności u chorych poddanych terapii UPA w porównaniu z tymi, którzy byli leczeni ADA w czasie 12, 26 i 48 tygodni. Co istotne, redukcja wyniku wyniosła powyżej 0,22, co oznacza, że wynik jest również istotny klinicznie. Korzystny wpływ terapii z zastosowaniem UPA na jakość życia odnotowano również dla oceny zmiany wyniku w skali SF-36 względem wartości początkowych, dla której znamienne statystycznie przewagę UPA nad ADA odnotowano we wszystkich okresach obserwacji. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki wskazują na trend w kierunku poprawy jakości życia wraz z czasem trwania leczenia.

Analiza przeprowadzona dla zmiany wyniku w skali FACIT-F wykazała, że w czasie 12 tygodni chorzy leczeni UPA w większym stopniu odczuwali zmęczenie niż chorzy poddani terapii ADA. W dłuższych okresach obserwacji, tj. w czasie 26 tygodni i 48 tygodni nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Stwierdzono natomiast, iż UPA w porównaniu z ADA charakteryzuje się wyższą skutecznością w odniesieniu do redukcji natężenia bólu na podstawie skali VAS w każdym z analizowanych okresów obserwacji.

Nie wykazano różnic w skuteczności UPA względem ADA w zakresie zmiany czasu trwania porannej sztywności stawów względem wartości początkowych w żadnym z analizowanych okresów obserwacji. Brak różnic pomiędzy grupami stwierdzono również w zakresie odsetków chorych z brakiem progresji radiologicznej oraz w stosunku do zmian radiologicznych w ocenie

ogólnej w skali mTSS, ocenie wskaźników nadżerek stawowych i szpar stawowych w czasie 26 i 48 tygodni.

Uzupełniająca analiza skuteczności

W ramach niniejszej analizy, w celu uzupełnienia oceny skuteczności przedstawiono dodatkowo wyniki uzyskane przez chorych pierwotnie zrandomizowanych w badaniu *SELECT-COMPARE* do terapii ADA, u których dokonano zmiany terapii na UPA.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów badania, w czasie 26 tygodni od zastosowania terapii ratunkowej UPA, remisję lub niską aktywność choroby zgodnie z kryteriami CDAI odnotowano odpowiednio u 15 i 53% chorych. Z kolei wartości wskaźnika DAS28 (CRP) wynoszącą $<2,6/\leq 3,2$ stwierdzono odpowiednio u 35 i 56% chorych. W odniesieniu do pozostałych parametrów poddanych ocenie również odnotowano wzrost odsetków chorych, u których uzyskano poszczególne odpowiedzi.

Istotnym jest, iż po dokonaniu zmiany terapii u wielu chorych stwierdzono szybką poprawę wyników i utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w czasie.

Analiza wyników skuteczności UPA po zmianie terapii z ADA na podstawie parametrów ciągłych daje podstawy do sformułowania analogicznych wniosków jak w przypadku danych dychotomicznych.

Uzyskane wyniki świadczą o korzystnym wpływie upadacytynibu na zmniejszenie aktywności choroby i poprawę jakości życia chorych.

Ocena skuteczności – porównanie pośrednie (NMA)

NMA została przeprowadzona z podziałem na linie leczenia. W części dotyczącej I linii leczenia dokonano porównania UPA+ksLMPCh względem leków takich jak:

- baricytynib + ksLMPCh;
 - tofacytynib + ksLMPCh;
 - tocilizumab + ksLMPCh;
 - adalimumab + ksLMPCh;
 - infliksymab + ksLMPCh;
 - etanercept + ksLMPCh;
-

- golimumab + ksLMPCh;
- certolizumab pegol + ksLMPCh.

Z kolei w II linii leczenia wyniki zaprezentowano dla porównania UPA+ksLMPCh względem leków stosowanych u chorych leczonych uprzednio w Programie lekowym, tj.:

- baricytytib + ksLMPCh;
- tofacytytib + ksLMPCh;
- tocilizumab + ksLMPCh;

W obydwu liniach dodatkowo uwzględniono komparator techniczny w postaci ksLMPCh stanowiący najczęstszą referencję w badaniach RCT włączonych do analizy (definiowana w zestawieniach danych wejściowych do NMA jako PLC (placebo)).

NMA została przeprowadzona na podstawie odpowiedzi na leczenie (ACR 20, ACR 50 i ACR 70) oraz częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Wyniki przedstawiono dla okresów obserwacji wynoszących 3 i 6 miesięcy.

NMA – I linia leczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

NMA – II linia leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Ocena bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednie

Ocena bezpieczeństwa upadacytynibu względem adalimumabu została przeprowadzona na podstawie badania randomizowanego *SELECT-COMPARE* w czasie 26 i 48 tygodni.

Nie wykazano różnic pomiędzy UPA i ADA w odniesieniu do częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem oraz ciężkich zakażeń ogółem) w czasie 26 i 48 tygodni.

Wyniki analizy wskazują również na brak różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i w większości analizowanych kategorii zaburzeń w czasie 26 tygodni. Jedynym zdarzeniem obserwowanym istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej w czasie 26 tygodni były zaburzenia wątroby ogółem (odpowiednio 6,6% vs 3,7%), które obejmowały głównie przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wykazane w badaniach laboratoryjnych.

Jak wskazali autorzy badania *SELECT COMPARE*, po rozpoczęciu terapii ratunkowej aż do 26. tyg. badania nie odnotowano poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych czy zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (potwierdzonych orzeczeniem komisji ekspertów) w żadnej z grup.

W czasie 48 tygodni częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była wyższa w grupie kontrolnej (294,8 zdarzeń/100 pacjentolat) niż w grupie badanej (266,4 zdarzeń/100 pacjentolat).

Zakażenia ogółem występowały częściej u chorych stosujących upadacytynib (86,8 zdarzeń/100 pacjentolat) niż adalimumab (79,1 zdarzeń/100 pacjentolat), jednak częstość występowania zakażeń oportunistycznych była zbliżona w obu grupach (0,7 vs 0,6 zdarzeń/100 pacjentolat). Jak wskazali autorzy badania, najczęściej występującym zakażeniem oportunistycznym była grzybica jamy ustnej. Częstość występowania zakażenia wirusem półpaśca była wyższa u chorych z grupy UPA+MTX (3,1 zdarzeń/100 pacjentolat) niż ADA+MTX (1,3 zdarzeń/100 pacjentolat). Żadne z odnotowanych zakażeń wirusem półpaśca nie miało charakteru meningoencefalopatycznego ani nie obejmowało narządów wewnętrznych (nieskórnych), z wyjątkiem jednego zdarzenia okulistycznego w grupie badanej, zgłoszonego jako oftalmiczne, które było przyczyną zaprzestania stosowania badanego leku. Większość zakażeń wirusem półpaśca nie była ciężka i dotyczyła 1-2 dermatomów.

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych czy zdarzeń żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (potwierdzone orzeczeniem komisji ekspertów), a także perforacji przewodu pokarmowego.

Jak podali autorzy badania *SELECT-COMPARE*, do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ($\geq 7,5$ zdarzeń/100 pacjentolat) w grupie badanej należały zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie nosogardzieli i zwiększenie aktywności AlAT, natomiast najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami w grupie kontrolnej były zakażenia dróg moczowych i pogorszenie RZS (w badaniu nie przedstawiono szczegółowych danych na temat liczby zgłaszanych zdarzeń).

W czasie 26 tygodni badania *SELECT-COMPARE* w grupie chorych stosujących adalimumab w porównaniu z chorymi stosującymi upadacytynib zaobserwowano większy wzrost względem wartości początkowych parametrów takich jak stężenie hemoglobiny czy liczba limfocytów oraz większą redukcję liczby neutrofilów i płytek krwi. Za wyjątkiem zmian w liczbie neutrofilów, różnice między grupami były istotne statystycznie.

Jak wskazali autorzy publikacji, u chorych otrzymujących adalimumab lub upadacytynib, średnie wartości stężenia hemoglobiny mieściły się w zakresach normy z niewielkim wzrostem w grupie stosującej adalimumab. Z kolei, w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano większy wzrost wartości stężenia cholesterolu LDL i HDL oraz aktywności AIAT, AspAT, kinazy fosfokreatynowej i stężenia kreatyniny względem wartości początkowych. Różnice między grupami były znamienne statystycznie.

Analiza odsetków chorych, u których odnotowano pogorszenie stopnia ciężkości parametrów laboratoryjnych wskazuje w odniesieniu do większości z nich brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Istotnie statystycznie wyższe odsetki chorych w grupie UPA stwierdzono w odniesieniu do poziomu limfocytów w stopniu 3 i 4 oraz ALT w stopniu 3.

W 48. tygodniu badania *SELECT-COMPARE* w grupie badanej odnotowano wyższe wartości stężenia frakcji LDL, HDL cholesterolu i stężenia kreatyniny, a także wyższe wartości aktywności AIAT, AspAT i kinazy fosfokreatynowej niż w grupie kontrolnej. Z kolei, w grupie ADA+MTX obserwowano wyższe niż w grupie UPA+MTX wartości stężenia hemoglobiny, a także liczby neutrofilów, limfocytów i płytek krwi.

Jak wskazali autorzy publikacji, do 48 tygodnia badania *SELECT-COMPARE* u chorych otrzymujących adalimumab lub upadacytynib, średnie wartości stężenia hemoglobiny, liczby neutrofilii, limfocytów i płytek krwi pozostały na podobnym poziomie jak w czasie pierwszych 26 tygodni badania i mieściły się w zakresach normy.

NMA – I linia leczenia

[Redacted content]

NMA – II linia leczenia

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie ChPL Rinvoq™, dokumentu FDA 2019 oraz danych z rekordu WHO UMC.

Na podstawie danych pochodzących z ChPL Rinvoq™ wykazano, że działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej były zakażenia górnych dróg oddechowych (bardzo często). Inne zaburzenia z tej kategorii działań niepożądanych występowały niezbyt często. Do działań niepożądanych występujących często zaliczono również neutropenię, hipercholesterolemię, kaszel, nudności, gorączkę oraz wzrost wyników badań diagnostycznych takich jak CPK, AIAT, AspAT oraz zwiększenie masy ciała.

W dokumencie FDA 2019 wskazano analogicznie jak w ChPL Rinvoq™, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności, kaszel oraz gorączka.

Z kolei na podstawie danych pochodzących z rekordu WHO UMC stwierdzono, że chorych leczonych upadacytynibem najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Wnioski

Analiza skuteczności upadacytynibu względem adalimumabu wykazała znamienne przewagę analizowanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych. Analiza profilu bezpieczeństwa upadacytynibu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest zasadniczo porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania upadacytynibu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Rinvoq™ w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysoce skuteczną metodę terapii w leczeniu RZS.

10. Dyskusja

Wyniki porównania bezpośredniego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności upadacytynibu stosowanego w skojarzeniu z MTX względem adalimumabu skojarzonego z MTX. Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego z pozostałymi komparatorami metodą NMA wskazują zasadniczo na brak znamienych różnic pomiędzy UPA a komparatorami. Profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji jest porównywalny z bezpieczeństwem innych interwencji stosowanych w tym wskazaniu, co wykazano zarówno w porównaniu bezpośrednich z adalimumabem, [REDACTED]

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajenia kodu randomizacji, zaślepienia oraz zamieszczenia opisu utraty chorych, a także prawidłowego przedstawienia wyników, w badaniu *SELECT-COMPARE*, ryzyko błędu związanego z selekcją, ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono zgodnie z kryteriami Cochrane jako niskie. Również ocena przeprowadzona w stosunku do badań włączonych do NMA wykazała, że ryzyko występowania błędów systematycznych określono jako niskie lub niejasne dla większości poddanych ocenie badań. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka. Wiarygodność zewnętrzna analizy również została oceniona jako wysoka. Pomimo to, że najczęściej kryterium włączenia do badań klinicznych nie było

stosowanie uprzednio co najmniej 2 ksMPCh, należy mieć na uwadze, że wskazanie definiują nie poszczególne jego zapisy a całokształt kryteriów włączenia, w związku z czym zaobserwowane w poszczególnych badaniach niezgodności mają w praktyce ograniczone znaczenie, co powoduje, że nie powinny negatywnie rzutować na wnioskowanie oparte na badaniach, w których uczestnicy nie spełniają wszystkich kryteriów zapisanych w Programie łącznie.

Linie leczenia w NMA zdefiniowano na podstawie leków stosowanych w Programie lekowym odpowiednio u chorych niepoddanych wcześniej terapii biologicznej w ramach Programu (I linia leczenia w Programie) oraz tych, u których zastosowano terapię lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa i którzy kwalifikują się do terapii TOC lub inhibitorami kinazy janusowej (BAR, TOF) (II linia leczenia w Programie. W badaniu *SELECT-COMPARE* analiza w podgrupach wskazała brak uzależnienia skuteczności UPA od stosowania uprzednio leczenia biologicznego (wyniki uzyskane dla UPA+MTX w podgrupie chorych poddanych uprzednio terapii biologicznej są porównywalne z tymi, jakie uzyskano dla chorych w podgrupie chorych uprzednio leczonych biologicznie). Podobna zależność obserwowana jest również dla innych leków biologicznych, co znajduje odzwierciedlenie w zapisach programu lekowego, który nie różnicuje leków ze względu na linię leczenia³³ i nie określa konkretnych sekwencji terapeutycznych. Na tej podstawie przyjęto założenie, że w celu wzmocnienia sieci korzystne będzie uwzględnienie wszystkich badań dla leków biologicznych w jednej puli i nie dzielenie ich ze względu na populację w nich uczestniczącą a jedynie kategoryzowanie ze względu na rodzaj stosowanej terapii. Pozwoliło to zbudować szerszą sieć powiązań dającą w konsekwencji wyniki obciążone mniejszym ryzykiem błędu.

Zgodnie z ChPL Rinvoq® upadacytynib może być stosowany zarówno w terapii skojarzonej z MTX, jak i również w monoterapii. W niniejszej analizie włączano wyłącznie badania dotyczące stosowania UPA w skojarzeniu z MTX. Zidentyfikowano natomiast jedno badanie dotyczące zastosowania UPA w monoterapii (badanie *SELECT-MONOTHERAPY*). Porównanie wyników dla UPA+MTX względem wyników uzyskanych w innych badaniach randomizowanych dla UPA, gdzie chorzy stosowali interwencję w monoterapii wskazują, że ksLMPCh nie ma wpływu na różnice w skuteczności leczenia. W celu uzupełnienia analizy charakterystykę oraz

³³ W przypadku baricytynibu finansowanie tylko w I linii leczenia nie jest związane z brakiem skuteczności w kolejnych liniach a wynika wyłącznie z zapisów złożonego wniosku refundacyjnego

podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa pochodzących z badania *SELECT-MONOTHERAPY* przedstawiono w załączniku.

Pierwotnie rozważano przeprowadzenie oceny skuteczności leczenia na podstawie parametrów wskazanych w Programie lekowym, tj. odsetków chorych, u których po 3 miesiącach stwierdzono umiarkowaną aktywność choroby na podstawie wskaźnika $DAS28 \leq 5,1$ albo $DAS \leq 3,7$, albo $SDAI \leq 26$ oraz odsetków chorych, u których po 6 miesiącach stwierdzono remisję lub niską aktywność choroby, gdzie miernikiem niskiej aktywności choroby byłby $DAS28 \leq 3,2$ albo $DAS \leq 2,4$, albo $SDAI \leq 11$ a miernikiem remisji byłby $DAS28 \leq 2,6$ albo $DAS \leq 1,6$, albo $SDAI \leq 3,3$. W wyniku analizy badań włączonych do NMA stwierdzono, iż autorzy w znaczącej większości badań nie raportują wyników w taki sposób a jedynie na podstawie odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR. Wykonanie NMA nie było zatem możliwe na podstawie parametrów zdefiniowanych w Programie lekowym. Należy jednak podkreślić, że wyniki uzyskane na podstawie częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi ACR 20, ACR 50 i ACR 70 korespondują z odpowiednimi wartościami wskaźnika DAS28, co pozwala wnioskować o wysokiej wiarygodności uzyskanych danych i pozwala je odnieść do obowiązującej w Polsce praktyki leczenia RZS w oparciu o Program lekowy. Co więcej, analogiczna sytuacja miała miejsce również w innych procesach refundacyjnych dla leków stosowanych w leczeniu RZS, gdzie potraktowano ją jako ograniczenie, jednak nie zanegowano zastosowania takiego rozwiązania.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego (np. rejestrów chorych) dla upadacytynibu. Należy natomiast podkreślić, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa oparta na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz dane pochodzące z rekordu WHO UMC, w pewnym sensie może odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. W związku z tym populacja, dla której opracowano wyniki może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Brak badań obserwacyjnych może wynikać z faktu, iż UPA jest nową technologią medyczną.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, nie wykazało istnienia żadnego badania randomizowanego dotyczącego porównania upadacytynibu względem jednego z komparatorów, które mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane i wpłynąć na zmianę wniosku. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Do części niniejszego przeglądu systematycznego dotyczącej wyszukiwania opracowań wtórnych włączono 6 przeglądów systematycznych spełniających kryteria systematyczności Cook. W wyniku oceny na podstawie skali AMSTAR 2 wykazano, że są to przeglądy bardzo niskiej lub niskiej jakości. Pozostałe uzyskały oceny odpowiadające niskiej jakości. Wnioski sformułowane przez autorów omawianych przeglądów wskazują na znaczące korzyści związane z zastosowaniem terapii UPA. Jest to przede wszystkim poprawa jakości życia wynikająca głównie z redukcji aktywności choroby i korzystnego profilu bezpieczeństwa UPA. W przeglądzie *Bechman 2019a* dokonano ponadto oceny częstości występowania półpaśca. Wykazano, że w grupie stosującej inhibitory JAK była ona wyższa w porównaniu do częstości oznaczonej w populacji chorych przyjmujących inhibitory TNF, natomiast w ramach analizy porównawczej poszczególnych inhibitorów JAK wykazano, że zastosowanie BAR jest związane z najwyższym, natomiast terapia UPA z najniższym ryzykiem jego wystąpienia. Wnioski sformułowane w odnalezionych przeglądach są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy co świadczy o wysokiej wiarygodności uzyskanych danych.

11. Załączniki

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

Tabela 67

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>Phase 2 Study, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study in Rheumatoid Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Phase 2 Randomized Controlled Trial (RCT) with ABT-494</i>	EudraCT: 2013-003530-33	Badanie trwające	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Badanie wieloośrodkowe, przedłużona faza otwarta badania.	Analiza długookresowej skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa UPA stosowanego u chorych na RZS, którzy zakończyli badanie M13-550 lub M13-537 (badanie RCT fazy II).	26 czerwca 2014 r.	b/d
<i>The U.S. National Institutes of Health</i>							
<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo on Stable Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) in Subjects With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs (bDMARDs)</i>	NCT02706847	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji	AbbVie	Badanie eksperymentalne, randomizowane, grupy równoległe, podwójnie zaślepione, fazy III.	Porównanie bezpieczeństwa oraz skuteczności dwóch dawek UPA względem PLC w leczeniu RZS u chorych, którzy przyjmują stabilną dawkę konwencjonalnych LMPCh.	15 marca 2016 r.	16 września 2021 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With Upadacitinib (ABT-494) in Subjects From China and Selected Countries With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs)</i>	NCT02955212	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji	AbbVie	Wieloośrodkowe badanie RCT, grupy równoległe, podwójnie zaślepienie, fazy III wraz z przedłużoną fazą otwartą.	I etap badania: porównanie bezpieczeństwa i skuteczności UPA względem PLC w leczeniu RZS u chorych, którzy pomimo przyjmowania stabilnej dawki konwencjonalnych LMPCh nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie. II etap badania: ocena długookresowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności UPA u chorych na RZS, którzy ukończyli I etap badania.	3 stycznia 2018 r.	10 września 2020 r.
<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Subjects With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and Have an Inadequate Response to csDMARDs</i>	NCT02675426	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji	AbbVie	Wieloośrodkowe badanie RCT, grupy równoległe, podwójnie zaślepienie, fazy III.	Ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności UPA względem PLC w leczeniu RZS u chorych, którzy pomimo przyjmowania stabilnej dawki konwencjonalnych LMPCh nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie.	17 grudnia 2015 r.	1 października 2021 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Phase 2b/3, Randomized, Double-Blind Study Comparing ABT-494 to Placebo in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and Have an Inadequate Response to csDMARDs</i>	NCT02720523	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji	AbbVie	Badanie eksperymentalne, randomizowane, grupy równoległe, podwójnie zaślepienie, fazy 2b/3.	Ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności UPA względem PLC w leczeniu RZS u chorych, którzy pomimo przyjmowania stabilnej dawki konwencjonalnych LMPCh nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie.	22 marca 2016 r.	19 lipca 2020 r.
<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Background of Methotrexate (MTX) and Who Have an Inadequate Response to MTX (MTX-IR)</i>	NCT02629159	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji	AbbVie	Badanie eksperymentalne, randomizowane, grupy równoległe, podwójnie zaślepienie, fazy III.	Ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności UPA względem PLC oraz ADA w leczeniu RZS u chorych, którzy pomimo przyjmowania stabilnej dawki MTX nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie.	1 grudnia 2015 r.	20 maja 2022 r.
<i>A Study in Healthy Adult Volunteers and Adult Subjects With Rheumatoid Arthritis to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics After Multiple Dosing of ABT-494</i>	NCT01741493	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie (wcześniej Abbott)	Badanie RCT, grupy równoległe, podwójnie zaślepienie, fazy I.	Ocena bezpieczeństwa, tolerancji oraz farmakokinetyki UPA u osób zdrowych oraz u chorych na RZS.	Listopad 2012 r.	Grudzień 2013 r.

11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 68.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

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 rheumathritis OR "rheumatic arthritis" OR "rheumatic polyarthritis" OR "chronic articular rheumatism")	13 3741	15 384	159 953
#2	(upadacitinib OR "ABT-494" OR "ABT 494" OR "ABT494" OR RINVOQ)	49	155	252
#3	#1 AND #2	34	83	164
#4	(etanercept OR embrel OR Enbrel OR Erelzi OR Benepali OR "TNR-001" OR "TNR 001" OR TNR001)	8240	2 177	1 7151
#5	(D2E7 OR Humira OR adalimumab OR Trudexa OR LU200134 OR Amgevita OR Hyrimoz OR Imraldi)	7793	2 888	19 803
#6	(infliximab OR "MAb cA2" OR "monoclonal antibody cA2" OR Remicade OR Remsima OR Flixabi OR Zessly OR Inflectra)	14121	2 542	28 755
#7	(certolizumab OR Cimzia OR CDP870 OR CDP870s OR "CDP 870" OR "870, CDP" OR "870s, CDP" OR "CDP 870s" OR pha738144 OR "pha 738144" OR "pha-738144")	1197	628	4 078
#8	(golimumab OR simponi OR cnto148 OR "cnto-148" OR "cnto 148")	1114	676	4 048
#9	(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")	209	303	706
#10	(tofacitinib OR Xeljanz OR Jakvinus OR Tofacinix OR tasocitinib OR "CP-690550" OR "CP 690550" OR CP690550 OR "CP 690,550" OR "CP-690,550" OR "CP690,550")	1 165	632	3 043
#11	(rituximab OR Rituxan OR Truxima OR Ruxience OR MabThera OR BTD00014 OR DB00073 OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B" OR GP2013 OR "abp 798" OR abp798 OR "GP 2013" OR GP-2013 OR Reditux OR Rituxin OR "CD20 antibody" OR "CD-20 antibody" OR "CD 20 antibody")	22 055	4 541	47 027

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#12	(Actemra OR "actemra 200" OR atlizumab OR "r1569" OR "r1569" OR "r-1569" OR "roactemra" OR "tocilizumab")	2760	957	7 531
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	46 830	12 614	97 892
#14	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	1 521 924	n/d	1 736 312
#15	#1 AND #13 AND #14	1 698	3 776	3 667
#16	#3 OR #15	1 725	3 849	3 806
#17	[embase]/lim	n/d	n/d	1 379

#do każdego słowa dodano deskryptor [All Fields]

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (3 768), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews (55), Cochrane Protocols (18), Cochrane Answers (6), Cochrane Editorials (1)

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 25.09.2019 r.

11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 69.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Upadacitinib	55
	Rinvoq	0
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Upadacitinib	0
	Rinvoq	0
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Upadacitinib OR Rinvoq	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Upadacitinib	8
	Rinvoq	8
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	Upadacitinib OR Rinvoq	35

Baza	Strategia	Wynik
EU Clinical Trials Register http://www.clinicaltrialsregister.eu	Upadacitinib OR Rinvoq	27
URPLWMIPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Upadacetynyb**	0
	Rinvoq	0

Data wyszukiwania: 03.10.2019 r.

*w bazie WHO UMC wskazanym jest podanie nazwy handlowej leku

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

11.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 70.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Bechman 2019</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności); Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość.	Baza Cochrane Controlled Trials Register; Data przeszukania bazy: czerwiec 2017 r.	Ocena zmiany odpowiedzi PLC w czasie, w badaniach RCT dotyczących RZS.	Przeгляд systematyczny z meta-analizą. Do analizy włączono 32 badania RCT, w tym 15 dotyczących leków z grupy anti-TNF oraz 9 odnoszących się do inhibitorów JAK. Wynik analizy potwierdza znaczny wzrost odpowiedzi na leczenie ACR50 i ACR70 u chorych w grupie PLC w badaniach RCT przeprowadzonych w populacji chorych na RZS od 1999 do 2018 r.. Wyniki te niosą ze sobą ważne implikacje kliniczne i należy je uwzględnić przy porównywaniu skuteczności nowych i ustalonych terapii.
<i>Bechman 2019a</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: niska jakość.	Bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register; Data przeszukania bazy: wrzesień 2017 r.	Ocena ryzyka wystąpienia ciężkiego zakażenia oraz półpaśca w populacji chorych na RZS przyjmujących inhibitory JAK.	Przeгляд systematyczny z meta-analizą. Do analizy włączono 21 badań RCT. Oceniona częstość występowania półpaśca w grupie stosującej inhibitory JAK wynosiła około 3,23 na 100 pacjentolat. Jest to wyższy wynik, w porównaniu do częstości oznaczonej w populacji chorych przyjmujących leki z grupy anti-TNF (1,6 na 100 pacjentolat). Dla porównania w grupie PLC częstość ta wyniosła 1,05 na 100 pacjentolat. Stosując metodę SUCRA (ang. <i>surface under the cumulative ranking</i> – ocena powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową) do oceny ryzyka występowania półpaśca, wykazano, że

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>BAR jest związany z najwyższym, natomiast UPA z najniższym jego ryzykiem wystąpienia.</p> <p>Ogólne dane wskazują na statystycznie istotną różnicę w ryzyku wystąpienia pólpaśca po zastosowaniu BAR w porównaniu z PLC, której nie zaobserwowano w przypadku przyjmowania TOF lub UPA.</p> <p>Ogółem, analiza nie wykazała istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkiego zakażenia po zastosowaniu inhibitorów JAK w dawce licencjonowanej w porównaniu z PLC.</p>
<p><i>Jegatheeswaran 2019</i></p>	<p>Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość.</p>	<p>Bazy MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library; Data przeszukania bazy: 16 stycznia 2019 r.</p>	<p>Porównanie korzyści i ryzyka wiążących się z przyjmowaniem inhibitorów JAK u chorych z RZS.</p>	<p>Do analizy włączono 33 badania.</p> <p>W porównaniu do PLC, wyższy odsetek chorych stosujących UPA (w jakiegokolwiek dawce) osiągnął niską aktywność oraz remisję choroby.</p> <p>Wśród chorych stosujących UPA odnotowano znaczną poprawę w: jakości życia, funkcjonowaniu fizycznym oraz zmęczeniu, nasileniu i w czasie trwania porannej sztywności.</p> <p>Uzyskane odpowiedzi na leczenie inhibitorami JAK w populacji chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie MTX, są: porównywalne lub nawet lepsze niż po zastosowaniu leczenia ADA+MTX, podobne w przypadku zastosowania TOF i statystycznie lepsze w przypadku przyjmowania BAR i UPA.</p> <p>Skuteczność w porównaniu z innymi lekami biologicznymi jest obecnie nieznana.</p> <p>Ogółem, terapia skojarzona inhibitorów JAK z ksLMPCh (szczególnie MTX) zapewnia lepszą odpowiedź na leczenie pod względem poprawy aktywności choroby i trwałości terapeutycznej.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Jednak u chorych z brakiem tolerancji lub z przeciwwskazaniami do stosowania ksLMPCh można je stosować w monoterapii i również osiągać wysoką skuteczność leczenia.</p> <p>Zwiększoną częstość występowania/nawrotów półpaśca obserwowano we wszystkich grupach stosujących inhibitory JAK (UPA, FILGO, PEFI i DECER, BAR i TOF).</p>
<p><i>Song 2019</i></p>	<p>Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość.</p>	<p>MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register oraz materiały konferencyjne: ACR i EULAR; Data przeszukania baz: listopad 2018 r.</p>	<p>Ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa TOF i UPA u chorych z RZS z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne syntetyczne lub biologiczne LMPCh.</p>	<p>Przegląd systematyczny z meta-analizą. Do analizy włączono 11 badań RCT, z których ostatecznie uwzględniono 9 (2 publikacje wykluczono z powodu zawartych w nich grup monoterapeutycznych).</p> <p>U chorych z RZS z niewystarczającą odpowiedzią na klasyczne syntetyczne lub biologiczne LMPCh, UPA 15 mg + MTX i UPA 30 mg + MTX były najbardziej skutecznymi interwencjami i nie wiązały się ze znaczącym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych. W dalszej kolejności znalazły się: TOF 10 mg + MTX, TOF 5 mg + MTX, ADA + MTX oraz PLC + MTX.</p> <p>Ranking wskaźników SUCRA wykazał, że stosowanie, w kolejności: PLC + MTX, ADA + MTX, TOF 10 mg + MTX, TOF 5 mg + MTX, UPA 15 mg + MTX i na samym końcu UPA 30 mg + MTX wiązało się z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia problemów związanych z bezpieczeństwem leczenia. Jednak liczba odnotowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniła się znacząco między grupami TOF i UPA.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<p><i>Song 2019a</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności); Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość.</p>	<p>MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register oraz materiały konferencyjne: ACR i EULAR; Data przeszukania baz: listopad 2018 r.</p>	<p>Ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa UPA podawanego 1 raz dziennie w dawce 15 i 30 mg, stosowanego u chorych z aktywnym RZS.</p>	<p>Przegląd systematyczny z meta-analizą. Do analizy włączono 6 badań, z których ostatecznie uwzględniono 5 (1 była publikacją przeglądową).</p> <p>Podawanie UPA w dawce 15 i 30 mg raz na dobę w skojarzeniu z MTX było najskuteczniejszą interwencją w przypadku aktywnego RZS, bez znaczącego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Ranking prawdopodobieństwa oparty na metodzie SUCRA wykazał, że stosowanie UPA 15 mg + MTX wiązało się z większym prawdopodobieństwem osiągnięcia wyższego wskaźnika odpowiedzi ACR20, w porównaniu do ADA 40 mg + MTX.</p> <p>Prawdopodobieństwo określone na podstawie metody SUCRA wskazuje, że MTX jest prawdopodobnie najbezpieczniejszą opcją leczenia, a następnie w kolejności znajdują się: UPA 30 mg, UPA 15 mg, ADA 40 mg + MTX, UPA 15 mg + MTX i UPA 30 mg + MTX.</p> <p>Niemniej jednak liczba chorych, u których zaobserwowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego nie różniła się znacząco między wszystkimi porównywanymi w analizie interwencjami.</p>
<p><i>Wenhui 2019</i></p>	<p>Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość.</p>	<p>PubMed, Embase and Cochrane library, dodatkowo przeszukano także: CINAHL, materiały z najważniejszych dorocznych konferencji (ACR i EULAR) w latach 2016–2018 oraz listy referencyjne</p>	<p>Ocena wpływu inhibitorów JAK na ryzyko sercowo-naczyniowe u dorosłych chorych z RZS na podstawie metaanalizy badań RCT.</p>	<p>Przegląd systematyczny z meta-analizą. Do analizy włączono 26 badań RCT.</p> <p>Istniejące dowody z badań RCT nie wykazały istotnej zmiany ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z RZS leczonych inhibitorami JAK w perspektywie krótkoterminowej, ale dane po wprowadzeniu do obrotu są potrzebne, aby</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>wszystkich włączonych do analizy badań, a także: www.clinicaltrials.gov oraz istotne dokumenty wydane przez FDA. W przypadku jakichkolwiek niejasności kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi lub autorami publikacji;</p> <p>Data przeszukania baz: 13 października 2018 r.</p>		<p>ustalić ich bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe, szczególnie przy wyższej dawce, ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych zarówno dla TOF, jak i BAR w większych dawkach.</p> <p>Istnieje pozytywna korelacja pomiędzy dobrze kontrolowanym stanem zapalnym a poprawą wyników sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłym stanem zapalnym, w tym RZS. Kilka produktów leczniczych, takich jak MTX i leki z grupy anti-TNF, wykazują ochronny wpływ na serce w rozważanej populacji.</p>

11.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 71.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: Tak**, Nie, Nie dotyczy					
		<i>Bechman 2019</i>	<i>Bechman 2019a</i>	<i>Jegatheeswaran 2019</i>	<i>Song 2019</i>	<i>Song 2019a</i>	<i>Wenhui 2019</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	Tak	b/d	b/d	b/d	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	Tak	b/d	Tak	Tak	Tak
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: Tak**, Nie, Nie dotyczy					
		<i>Bechman 2019</i>	<i>Bechman 2019a</i>	<i>Jegatheeswaran 2019</i>	<i>Song 2019</i>	<i>Song 2019a</i>	<i>Wenhui 2019</i>
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak	Tak	n/d	Tak	Tak	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie	Tak	n/d	Nie	Nie	Tak
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: Tak**, Nie, Nie dotyczy					
		Bechman 2019	Bechman 2019a	Jegatheeswaran 2019	Song 2019	Song 2019a	Wenhui 2019
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	Tak	Tak	n/d	Nie	Nie	Tak
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

11.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

11.6.1. Badanie SELECT-COMPARE

SELECT-COMPARE (publikacje <i>Fleischmann 2019</i> , <i>Fleischmann 2019a</i> i <i>EMA 2019</i>)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, III fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, harmonogram randomizacji został wygenerowany przez departament ds. danych i nauk statystycznych sponsora. Randomizacji dokonano przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i>) w stosunku 2:2:1 do grup: UPA+MTX, ADA+MTX i PLC+MTX. Stratyfikację przeprowadzono w oparciu o wcześniejszą ekspozycję na lek biologiczny oraz region geograficzny;</p> <p>Zaślepienie: podwójne; zarówno badacze jak i chorzy biorący udział w badaniu pozostawali zaślepieni względem przypisania do grup (oraz zastosowania terapii ratującej) do momentu ukończenia przez wszystkich chorych 48. tygodnia badania. Progresja radiologiczna była oceniana w sposób zaślepiony przez dwóch niezależnych analityków;</p> <p>Opis metody zaślepienia: b/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Publikacja <i>Fleischmann 2019</i>: <u>W I etapie badania (przed zastosowaniem terapii ratującej* w 14 tyg. badania)</u> łącznie utracono 89 (5,5%) ze 1629 zrandomizowanych do badania chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 31 (4,8%) z 651 chorych z grupy UPA+MTX, w tym: 15 (2,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (1,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (0,6%) chorych z innych przyczyn oraz 3 (0,5%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji; • 27 (8,3%) z 327 chorych z grupy ADA+MTX, w tym: 15 (4,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (2,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,6%) chorych z innych przyczyn oraz 1 (0,3%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji; • 31 (4,8%) z 651 chorych z grupy PLC+MTX, w tym: 14 (2,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 10 (1,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (0,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,3%) chorych z innych przyczyn oraz 1 (0,2%) chorego z powodu braku skuteczności terapii. <p><u>W II etapie badania (po zastosowaniu terapii ratującej* w 14 tyg. badania)</u> łącznie utracono 57 (3,7%) z 1540 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 (2,6%) z 495 chorych z grupy UPA+MTX, u których nie zastosowano terapii ratującej, w tym: 5 (1,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (0,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (0,6%) chorych z innych przyczyn oraz 1 (0,2%) chorego z powodu braku skuteczności terapii; • 7 (5,6%) ze 125 chorych z grupy UPA+MTX, u których zastosowano terapię ratującą, w tym: 3 (2,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 1 (0,8%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i innych przyczyn; • 10 (4,5%) z 223 chorych z grupy ADA+MTX, u których nie zastosowano terapii ratującej, w tym: 5 (2,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 2 (0,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz innych przyczyn i 1 (0,4%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; • 2 (2,6%) z 77 chorych z grupy ADA+MTX, u których zastosowano terapię ratującą, w tym: po 1 (1,3%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji oraz wycofania zgody na udział w badaniu; • 11 (3,5%) z 315 chorych z grupy PLC+MTX, u których nie zastosowano terapii ratującej, w tym: 4 (1,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,0%) chorych z innych przyczyn, 2 (0,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji i braku skuteczności terapii;

SELECT-COMPARE
(publikacje *Fleischmann 2019*, *Fleischmann 2019a* i *EMA 2019*)

- 14 (4,6%) z 305 chorych z grupy PLC+MTX, u których zastosowano terapię ratującą, w tym: 5 (1,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (0,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i braku skuteczności terapii oraz 1 (0,3%) chorego z innych przyczyn.

Publikacja *Fleischmann 2019a*:

Po 26 tygodniu badania SELECT-COMPARE łącznie utracono 70 (4,7%) z 1483 chorych, w tym:

- 12 (3,4%) z 355 chorych z grupy UPA+MTX, u których nie zastosowano terapii ratującej, w tym: 5 (1,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (1,4%) chorych z powodu innych przyczyn oraz 2 (0,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- 12 (4,9%) z 245 chorych z grupy UPA+MTX, u których zastosowano terapię ratującą, w tym: 7 (2,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (1,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (0,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji;
- 4 (3,1%) ze 131 chorych z grupy ADA+MTX, u których nie zastosowano terapii ratującej, w tym: 2 (1,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (0,8%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji oraz innych przyczyn;
- 15 (9,6%) ze 157 chorych z grupy ADA+MTX, u których zastosowano terapię ratującą, w tym: 6 (3,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (2,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (1,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz braku skuteczności terapii oraz 1 (0,6%) chorego z innych przyczyn;
- 27 (4,5%) z 595 chorych z grupy PLC+MTX (wszystkim chorym w grupie zaczęto podawać UPA), w tym: 10 (1,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (1,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (0,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (0,7%) chorych z innych przyczyn oraz 2 (0,3%) chorych z powodu braku skuteczności terapii.

Skala Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: w obu publikacjach analizy skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set* – populacja objęta pełną analizą) włączając wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku; 1 chory, który został losowo przydzielony do leczenia UPA otrzymał tylko zastrzyk placebo oraz metotreksat przed zaprzestaniem terapii; chory ten został uwzględniony w grupie placebo w ocenie bezpieczeństwa

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsorzy: AbbVie;

Liczba ośrodków: 286 (41 państw);

Okres obserwacji: publikacja *Fleischmann 2019*: 26 tygodni, publikacja *Fleischmann 2019a*: 48 tygodni (analiza bezpieczeństwa opiera się na dostępnych danych z dnia 6 lipca 2018 r., kiedy to wszyscy chorzy ukończyli 48 tygodni badania. Dla niektórych chorych dane na temat bezpieczeństwa wybiegają poza datę odcięcia – 48 tydzień badania, z uwagi na fakt, iż chorzy mogli kontynuować terapię w przedłużeniu długoterminowym badaniu.)

Analiza statystyczna:

Kontrola porównań wielokrotnych zastosowana została do pierwszorzędkowych i uszeregowanych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych – ogólny poziom częstości występowania błędów typu I był kontrolowany za pomocą dwustronnego poziomu wynoszącego $p=0,05$, z zastosowaniem podejścia stopniowego, w którym można było uznać znaczenie uszeregowanego niżej w rankingu punktów końcowych wyniku punktu końcowego jedynie w przypadku kiedy wcześniejszy punkt końcowy w sekwencji był istotny.

W przypadku binarnych punktów końcowych efekty leczenia porównywano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel skorygowanego względem czynnika stratyfikującego – wcześniejsze stosowanie leków biologicznych (tak, nie).

Dla ciągłych punktów końcowych przeprowadzono analizy przy użyciu modelu analizy kowariancji (ANCOVA), w tym: leczenia, odpowiadającej wartości początkowej i czynnika stratyfikującego (wcześniejsze stosowanie leków biologicznych: tak, nie). Wartość LOCF była wykorzystana do obserwacji zastosowanej po otrzymaniu terapii ratunkowej.

W odniesieniu do radiograficznych punktów końcowych przeprowadzono identyczne jak opisane powyżej analizy ANCOVA i wykonano test Cochran-Mantel-Haenszel, z liniową ekstrapolacją zastosowaną jako podstawowe podejście do oceny brakujących danych i w przypadku chorych, u których zastosowano terapię ratunkową w 14. tygodniu badania. Analizy przeprowadzono z wykorzystaniem obserwowanych danych.

SELECT-COMPARE (publikacje Fleischmann 2019, Fleischmann 2019a i EMA 2019)
<p>Porównania wyższości przeprowadzono pomiędzy UPA vs PLC oraz pomiędzy UPA vs ADA dla wszystkich punktów końcowych skuteczności we wszystkich punktach czasowych (za wyjątkiem porównań dla radiograficznych punktów końcowych przeprowadzonych pomiędzy UPA vs ADA).</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i> oraz <i>superiority</i>. Badanie zostało zaprojektowane w celu przetestowania nie gorszej jakości oraz wyższości klinicznej i funkcjonalnej stosowania UPA względem ADA.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 r.ż.; • zdiagnozowanie RZS na ≥3 miesiące przed rozpoczęciem badania, zgodnie z kryteriami ACR/EULAR z 2010 r.; • aktywna choroba zdefiniowana jako: ≥6 obrzniętych (z 66 przebadanych) oraz ≥6 tkliwych (z 68 przebadanych) stawów (ocena na badaniu skriningowym), stężenie hs-CRP (ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – wysoko czułe białko C-reaktywne) ≥5 mg/l (GGN=2,87 mg/l); • spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów stwierdzone podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> • obecność ≥3 zmian w badaniu RTG rąk oraz stóp; • obecność ≥1 zmiany w badaniu RTG rąk oraz stóp oraz dodatni czynnik reumatoidalny (RF, ang. <i>rheumatoid factor</i>) lub pozytywny wynik na obecność przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP, ang. <i>anti-cyclic citrullinated protein antibody</i>); • konieczność stosowania MTX przez okres ≥3 miesiące (w stabilnej dawce wynoszącej od 15 do 25 mg/tydz. lub ≥10 mg/tydz. w przypadku braku tolerancji względem dawki 15 mg) na ≥4 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki badanego produktu leczniczego, z koniecznością kontynuacji w trakcie trwania badania (dodatkowo wszyscy chorzy powinni przyjmować suplement diety z kwasem foliowym lub folinowym przez cały czas trwania badania), ponadto, mogły obowiązywać dodatkowe lokalne kryteria; • w przypadku stosowania NLPZ i acetonofenu/paracetamolu, chory musiał przyjmować stabilne dawki w czasie ≥1 tygodnia przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; • w przypadku stosowania doustnych kortykosteroidów (dawka równoważna prednizonu ≤10 mg/dobę) lub wziewnych kortykosteroidów, chory musiał przyjmować stabilne dawki w czasie ≥4 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; • w przypadku stosowania LMPCh innych niż MTX, przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku konieczne było ich odstawienie oraz zastosowanie okresu wymywania wynoszącego co najmniej 5-cio krotność czasu półtrwania danego leku lub zdefiniowanego w protokole, odpowiedniego dla poszczególnych leków: <ul style="list-style-type: none"> • dla: minocykliny, penicylaminy, sulfasalazyny, hydroksychlorochiny, chlorochiny, azatiopryny, preparatów złota, cyklofosfamidu, takrolimusu, cyklosporyny, mykofenolanu wynosił on ≥4 tygodnie (mogą obowiązywać także dodatkowe lokalne kryteria); • dla leflunomidu, jeśli nie zastosowano procedury eliminacji wynosił on ≥8 tygodni, natomiast w przypadku zastosowania procedury eliminacji różnił się i wynosił odpowiednio 11 dni (w przypadku wykorzystania kolestyraminy) lub 30 dni (w przypadku wypłukiwania węglem aktywowanym lub postępowaniem zgodnym z lokalnymi zaleceniami); • w skład populacji badania mogło wchodzić do 20% chorych, którzy stosowali wcześniej najwyżej 1 lek biologiczny (z wyłączeniem ADA) w przypadku kiedy czas ekspozycji wynosił <3 miesiące lub jego stosowanie przerwano ze względu na brak tolerancji (bez względu na czas trwania leczenia), w takim przypadku obowiązywał odpowiedni wymagany czas wymywania przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku, który wynosił co najmniej 5-cio krotność czasu półtrwania danej substancji lub: <ul style="list-style-type: none"> • ≥4 tygodnie dla ETA; • ≥8 tygodni dla INF, CTP, GOL, ABT, TOC; • ≥1 roku dla RTX lub ≥6 miesięcy w przypadku kiedy poziom komórek B powrócił do tego oznaczonego przed leczeniem lub mieścił się w prawidłowym zakresie (jeżeli wartość oznaczona przed zastosowaniem leczenia nie jest znana); • chorzy musieli zaprzestać stosowania jakichkolwiek silnych opioidów na ≥1 tydzień przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku oraz doustnych tradycyjnych środków medycyny chińskiej na ≥4 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; • konieczność uzyskania ujemnego wyniku testu ciążowego z surowicy krwi na wizycie przesiewowej oraz ujemnego wyniku testu ciążowego z moczu w czasie badania wykonanego przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku (osoby z granicznym wynikiem testu ciążowego z surowicy

SELECT-COMPARE
(publikacje *Fleischmann 2019*, *Fleischmann 2019a* i *EMA 2019*)

otrzymanego podczas badania przesiewowego muszą wykonać kolejny test ciążowy z surowicy ≥ 3 dni później celem udokumentowania utrzymującego się negatywnego wyniku testu ciążowego);

- w przypadku kobiet, konieczne było udokumentowane przejście menopauzy, pełnej chirurgicznej sterylności lub stosowanie co najmniej jednej zalecanej w protokole metody zapobiegania ciąży od 1. dnia trwania badania do 150. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku podawanego podskórnie i 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku podawanego doustnie (dodatkowo mogły obowiązywać lokalne kryteria);
- w przypadku mężczyzny aktywnego seksualnie, którego partnerka może zajść w ciążę, konieczne było stosowanie zalecanej w protokole metody antykoncepcji od 1. dnia trwania badania do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku podawanego doustnie (dodatkowo mogły obowiązywać lokalne kryteria);

Kryteria wykluczenia:

- chorzy ze stwierdzoną przez badacza niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lekami biologicznymi trwające ≥ 3 miesiące;
- chorzy z wcześniejszą ekspozycją na ADA;
- chorzy z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor JAK (włączając m.in. TOF, BAR, filgotynib);
- w wywiadzie stwierdzona jakakolwiek choroba zapalna stawów, która rozpoczęła się przed ukończeniem 17 r.ż. lub stwierdzona obecnie zapalna choroba stawów inna niż RZS (w tym m.in. dna moczanowa, toczeń rumieniowaty układowy, tłuszczycowe zapalenie stawów, osiowe zapalenie stawów kręgosłupa (w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i nieradiograficzne osiowe zapalenie stawów kręgosłupa), reaktywne zapalenie stawów, występowanie wspólnie kilku chorób tkanki łącznej, twardzina, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe, fibromialgia (aktualnie z aktywnymi objawami) lub jakakolwiek inna choroba zapalna stawów zdiagnozowana przed ukończeniem 17 r.ż. Występowanie stwierdzonego w wywiadzie wtórnego zespołu Sjögrena było dozwolone;
- przebyte leczenie kortykosteroidami dowewnątrzstawowymi, domięśniowymi, dożylnymi, podawanymi do punktów spustowych lub czułych, do wnętrza kaletki lub ścięgien w czasie ostatnich 8 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;
- aktualne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub przebyte leczenie badanym lekiem w czasie 30 dni lub 5-cio krotności czasu półtrwania (w zależności, który z okresów jest dłuższy) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;
- kobiety ciężarne, karmiące piersią lub rozważające zajście w ciążę w trakcie trwania badania lub w przybliżeniu w czasie do 150 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku podawanego podskórnie lub 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku podawanego doustnie;
- mężczyźni, którzy rozważają posiadanie dziecka lub oddanie spermy w czasie trwania badania lub w przybliżeniu w czasie 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku podawanego doustnie;
- jakiegokolwiek aktywne, przewlekłe lub nawracające inwazyjne zakażenie (np. listerioza i histoplazmoza) oraz zakażenie wirusowe, które w opinii badacza sprawia, iż chory nie może brać udziału w badaniu, w tym: WZW typu B lub C, nawracający lub rozsiany (nawet w przypadku pojedynczego epizodu) półpasiec, rozsiana (nawet w przypadku pojedynczego epizodu) opryszczka pospolita, zakażenie wirusem HIV. Jako aktywne postacie WZW typu B i C oraz HIV rozumie się:
 - dla WZW typu B: pozytywny wynik testu na obecność antygeny powierzchniowego HBs Ag (HBs Ag+) lub w przypadku chorych, u których uzyskano pozytywny wynik przeciwciała HBc Ab (HBc Ab+) potwierdzona wykryta za pomocą jakościowego oznaczenia metodą PCR (ang. *polymerase chain reaction* – reakcja łańcuchowa polimerazy) obecność HBV DNA (ang. *hepatitis B virus DNA* – materiał genetyczny, kwas dezoksyrybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu B);
 - dla WZW typu C: wykrywalna obecność HCV RNA (ang. *hepatitis C virus RNA* – materiał genetyczny, kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C) wśród chorych z oznaczoną obecnością przeciwciała HCV Ab;
 - dla HIV: potwierdzona testem obecność przeciwciała HIV Ab (HIV Ab+);
- chorzy z aktywną gruźlicą lub spełniający kryteria wyłączenia dla gruźlicy;
- leczenie systemowe silnym inhibitorem cytochromu P450 CYP3A lub silnym induktorem CYP3A od momentu badania skринingowego aż do zakończenia trwania badania;
- przyjmowanie jakichkolwiek żywych szczepionek w czasie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub przewidywana konieczność podania żywych szczepionek w czasie trwania badania, w tym, w czasie 4 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku podawanego doustnie i w czasie 70 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku podawanego podskórnie;

SELECT-COMPARE
(publikacje *Fleischmann 2019*, *Fleischmann 2019a* i *EMA 2019*)

- w wywiadzie stwierdzona jakakolwiek choroba nowotworowa z wyłączeniem wyleczonego z powodzeniem nowotworu skóry nie będącego czerniakiem lub raka szyjki macicy (*in situ*);
- w wywiadzie stwierdzone klinicznie istotne, w opinii badacza, nadużywanie alkoholu lub narkotyków w czasie ostatnich 6 miesięcy;
- w wywiadzie stwierdzona przebyta perforacja przewodu pokarmowego (inna niż zapalenie wyrostka robaczkowego lub ostry uraz), zapalenie uchyłka lub w ocenie badacza znacznie zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego;
- stany, które mogą zakłócać wchłanianie leku, w tym między innymi zespół jelita krótkiego;
- w wywiadzie stwierdzona choroba demielinizacyjna (np. stwardnienie rozsiane);
- otrzymanie przeszczepu organu;
- jakakolwiek przebyta klinicznie istotna choroba lub zaburzenie, które w opinii badacza może wpływać na właściwy udział chorego w badaniu oraz sprawiać, iż nie byłby on odpowiednim kandydatem do otrzymania badanego leku;
- aktywne zakażenie wymagające terapii pozajelitowymi środkami przeciwnieinfekcyjnymi w czasie 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub doustnymi środkami przeciwnieinfekcyjnymi w czasie 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- stwierdzona reakcja alergiczna lub znacząca wrażliwość na składniki badanego leku, a także ich substancji pomocniczych i/lub inny produkt należący do tej samej klasy;
- oznaczone (w okresie badań przesiewowych przeprowadzonych przed podaniem pierwszej dawki badanego leku) wartości testów laboratoryjnych spełniające wymienione poniżej kryteria:
 - aktywność AspAT w surowicy >2 x GGN;
 - aktywność ALAT w surowicy >2 x GGN;
 - wartość oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, ang. *glomerular filtration rate*) oznaczony z wykorzystaniem wzoru MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*) <40 ml/min/1,73 m²;
 - całkowita liczba białych krwinek <2500/μl;
 - całkowita liczba neutrofilii <1500/μl;
 - liczba płytek krwi <100000/μl;
 - całkowita liczba limfocytów <800/μl;
 - stężenie hemoglobiny <10 g/dl;
- stwierdzona w wywiadzie przebyta choroba serca:
 - umiarkowana do ciężkiej zastoinowa niewydolność serca (III lub IV klasa wg NYHA (ang. *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne);
 - przebyte niedawno (w czasie ostatnich 6 miesięcy): zdarzenie mózgowo-naczyniowe, zawał mięśnia sercowego, stentowanie wieńcowe;
 - niekontrolowane nadciśnienie zdefiniowane jako potwierdzone skurczowe ciśnienie krwi >160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi >100 mmHg;
 - jakakolwiek inna przyczyna, która w opinii badacza może spowodować narażenie zdrowia i życia chorego w przypadku uczestnictwa w badaniu;
- klinicznie istotne lub znaczące nieprawidłowości w badaniu EKG, w tym EKG z odstępem QT skorygowanym o częstość akcji serca (QTc) z wykorzystaniem korekcji Fridericia (QTcF) >500 ms.

Dane demograficzne

Parametr	(publikacja <i>Fleischmann 2019</i>)		
	UPA+MTX	ADA+MTX	PLC+MTX
Liczba chorych	651	327	651
Mężczyźni, n (%)	130 (20,0)	68 (20,8)	139 (21,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]	54 (12)	54 (12)	54 (12)
Czas jaki upłynął od diagnozy, średnia (SD) [lata]	8 (8)	8 (8)	8 (8)
Dodatni czynnik reumatoidalny (RF) i/lub anty-CCP, n (%)	566 (86,9)	288 (88,1)	571 (87,7)
Dawka MTX, średnia (SD) [mg/tydz.]	17,0 (4,2)	17,1 (3,8)	16,8 (3,8)

SELECT-COMPARE (publikacje <i>Fleischmann 2019</i> , <i>Fleischmann 2019a</i> i <i>EMA 2019</i>)				
Wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne, n (%)		54 (8,3)	34 (10,4)	63 (9,7)
Stosowanie kortykosteroidów	n (%)	388 (59,6)	202 (61,8)	392 (60,2)
	Dawka**, średnia (SD) [mg]	6,2 (2,3)	6,5 (2,4)	6,3 (2,4)
Liczba tkliwych stawów (68), średnia (SD)		26 (15)	26 (15)	26 (14)
Liczba obrzniętych stawów (66), średnia (SD)		17 (10)	16 (9)	16 (9)
Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego (100 mm VAS), średnia (SD)		64 (22)	66 (21)	64 (21)
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (100 mm VAS), średnia (SD)		66 (17)	65 (18)	66 (18)
Ogólna ocena bólu przez chorego (100 mm VAS), średnia (SD)		66 (21)	66 (21)	65 (21)
Stężenie hs-CRP, średnia (SD) [mg/l]		18 (22)	20 (22)	18 (22)
Wskaźnik DAS28(CRP), średnia (SD)		5,8 (1,0)	5,9 (1,0)	5,8 (0,9)
Wskaźnik DAS28(ESR), średnia (SD)		6,4 (1,0)	6,5 (1,0)	6,5 (1,0)
Wskaźnik CDAI, średnia (SD)		40 (13)	40 (13)	40 (13)
Wskaźnik HAQ-DI (0-3), średnia (SD)		1,6 (0,6)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)
Wynik w skali mTSS*** (0-448)	Średnia (SD)	34 (50)	35 (47)	36 (52)
	Skala oceny zmian reumatycznych, średnia (SD)	17 (26)	15 (23)	17 (27)
	Skala oceny zwężenia przestrzeni międzystawowej, średnia (SD)	18 (25)	19 (26)	19 (26)
Czas trwania porannej sztywności, średnia (SD) [min.]		142 (188)	146 (185)	142 (170)
Wynik w skali FACIT-F, średnia (SD)		27 (11)	26 (11)	27 (11)
Wynik kwestionariusza SF-36 w zakresie funkcjonowania fizycznego, średnia (SD)		33 (7)	32 (7)	33 (7)
INTERWENCJA				
Interwencja badana: UPA+MTX				
UPA podawany 1 raz na dobę w dawce 15 mg wraz ze stabilną, towarzyszącą dawką MTX				
Interwencja kontrolna: ADA+MTX (aktywna kontrola) lub PLC+MTX				
<ul style="list-style-type: none"> • ADA podawany co 2 tygodnie w dawce 40 mg wraz ze stabilną, towarzyszącą dawką MTX; • PLC wraz ze stabilną, towarzyszącą dawką MTX. 				
Redukcja dawki towarzyszącego leczenia MTX była dozwolona jedynie ze względów bezpieczeństwa.				
Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu powinni przyjmować suplement diety z kwasem foliowym lub folinowym przez cały czas jego trwania.				
Chorzy kontynuowali przyjmowanie stabilnych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych, acetonofenu lub doustnych sterydów (dawka równoważna prednizonu ≤10 mg/dobę).				

SELECT-COMPARE (publikacje <i>Fleischmann 2019</i> , <i>Fleischmann 2019a</i> i <i>EMA 2019</i>)
<p>Terapia ratunkowa:</p> <p>W 14., 18. i 22. tygodniu trwania badania rozpoczynano stosowanie terapii ratunkowej u tych chorych, u których nie stwierdzono $\geq 20\%$ poprawy w obserwowanej liczbie obrzniętych i tkliwych stawów w porównaniu do liczby oznaczonej na początku badania. Polegała ona na tym, iż u chorych z grupy PLC+MTX, u których nie stwierdzono $\geq 20\%$ poprawy rozpoczęto stosownie UPA, u chorych z grupy UPA+MTX, u których nie stwierdzono $\geq 20\%$ poprawy rozpoczęto stosownie ADA, natomiast u chorych z grupy ADA+MTX, u których nie stwierdzono $\geq 20\%$ poprawy rozpoczęto stosownie UPA.</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź ACR • ocena aktywności choroby (w tym remisja i niska aktywność choroby i zmiana aktywności choroby m.in. w skalach DAS28, CDAI i SDAI, ocena aktywności choroby w skali VAS, ocena obrzęknięcia i bolesności stawów, ocena wskaźnika ostrej fazy) • ocena jakości życia (w tym ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI, ocena jakości życia w skali SF-36 oraz ocena nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F) • ocena nasilenia bólu w skali VAS • ocena porannej sztywności stawów • ocena progresji radiologicznej <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla porównania UPA względem PLC (wyniki dla tego porównania uwzględniono wyłącznie w ramach NMA) • wyniki z publikacji <i>Fleischmann 2019a</i> dotyczące chorych, u których dokonano zmiany terapii z PLC na UPA, UPA na ADA oraz wyniki wyodrębnione dla chorych kontynuujących terapie UPA i ADA; • wyniki dotyczące wskaźnika LDL-C:HDL-C w czasie 14 i 26 tyg. • wyniki podane w postaci wartości bezwzględnych w przypadku kiedy możliwa była ekstrakcja wyników zaprezentowanych w postaci średniej zmiany w stosunku do wartości początkowych • wyników przedstawionych dla zmiany parametru wyrażonej w % w przypadku dostępności wyniku w postaci wartości bezwzględnej

*w 14., 18. i 22. tygodniu trwania badania dokonywano zastosowania terapii ratunkowej u tych chorych, u których nie stwierdzono $\geq 20\%$ poprawy w liczbie obrzniętych i tkliwych stawów w porównaniu do liczby oznaczonej na początku badania – chorym z grupy PLC+MTX zaczęto podawać UPA, chorym z grupy UPA+MTX zaczęto podawać ADA, natomiast chorym z grupy ADA+MTX zaczęto podawać UPA

**w oparciu o dawkę równoważną prednizonu ≤ 10 mg/dobę

***mTSS, ang. *van der Heijde* – *modified total Sharp score* – zmodyfikowana skala Sharpa Van der Heijde

11.6.2. Badania włączone do NMA

Tabela 72.
Charakterystyka badań włączonych do NMA

T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]		
			[Redacted]		
			[Redacted]		
			[Redacted]		
			[Redacted]		
			[Redacted]		

				■	■			■
				■	■			■
				■	■			■
				■	■			■

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

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

T	L	L	L			L	L
			L	■	■		
			L	■	■		
			L	■	■		
L	L	L	L			L	L
			L				
			L				
			L				
			L				

			<div style="background-color: black; height: 100px; width: 100%;"></div>		

				■	■	■	■	■	■			
				+	■	+	+	■	+			■
				■	■	■	■	■	■			■
											+	+

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

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]				[REDACTED]	
			[REDACTED]				[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	

			<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div>		

T							
-			-	-	-		
	-	-	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>			-	-

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>				
			[REDACTED]				
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

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

			[Redacted text]					
			[Redacted text]					
			[Redacted text]					
			[Redacted text]					

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	

T	T	T	T					T	T
			T						
			T	■	■	■	■	■	
T	T	T	T					T	T
T	T	T	T					T	T
T	T	T	T					T	T
T	T	T	T					T	T
T	T	T	T					T	T
T	T	T	T					T	T
T	T	T	T					T	T
T	T	T	T					T	T
T	T	T	T					T	T

T	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała w czasie badania			Ciężar ciała w czasie badania	Ciężar ciała w czasie badania
			-	-	-		
-	-	-	-			-	-

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		

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

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

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

T	T	T	T	T	T
			[REDACTED]		[REDACTED]

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]		[REDACTED]

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]				
	[REDACTED]			[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]		

T	T	T	T	T	T

T								

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		

T	W	L	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	T	T	T	T	T
			[REDACTED]		

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]		

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]		

			<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>		

T	Wzrost	Ciężar ciała	Leczenie			Czas trwania	Inne dane	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]			
			[REDACTED]				
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	Wzrost	Ciężar ciała	Leczenie			Wzrost	Ciężar ciała
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]

				■	■	■		
				■	■	■		
				■	■	■		
				■	■	■		
				■	■	■		
				■	■	■		

T					
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		

T					
			<p>[REDACTED]</p>		
			<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	

T	Wzrost	Ciężar ciała	Opis choroby	Leczenie	Efekt
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

T							
						<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>			<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		
			[REDACTED]		

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]					
			[REDACTED]				[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	■	■		
			[REDACTED]	■	■		

11.7. Skuteczność UPA po zmianie terapii z ADA

W ramach niniejszej analizy, w celu uzupełnienia oceny skuteczności przedstawiono dodatkowo wyniki uzyskane przez chorych pierwotnie zrandomizowanych w badaniu *SELECT-COMPARE* do terapii ADA, u których dokonano zmiany terapii na UPA.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów badania, w czasie 26 tygodni od zastosowania terapii ratunkowej UPA, remisję lub niską aktywność choroby zgodnie z kryteriami CDAI odnotowano odpowiednio u 15 i 53% chorych. Z kolei wartości wskaźnika DAS28 (CRP) wynoszącą $<2,6/\leq 3,2$ stwierdzono odpowiednio u 35 i 56% chorych. W odniesieniu do pozostałych parametrów poddanych ocenie również odnotowano wzrost odsetków chorych, u których uzyskano poszczególne odpowiedzi.

Istotnym jest, iż po dokonaniu zmiany terapii u wielu chorych stwierdzono szybką poprawę i utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w czasie

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73.

Zestawienie wyników skuteczności dla grupy chorych, u których dokonano zmiany terapii z ADA na UPA – ocena aktywności choroby na podstawie dychotomicznych punktów końcowych

Badanie	Punkt końcowy	ADA→UPA			
		n (%)	N	n (%)	N
		12 tygodni po zmianie		26 tygodni po zmianie	
<i>SELECT-COMPARE</i> (Fleischmann 2019a)	DAS28 (CRP) $\leq 3,2$	77 (51,3)	150	82 (55,8)	147
	DAS28 (CRP) $\leq 2,6$	45 (30,0)	150	51 (34,7)	147
	CDAI ≤ 10	58 (39,2)	148	77 (52,7)	146
	CDAI $\leq 2,8$	13 (8,8)	148	22 (15,1)	146
	SDAI ≤ 11	64 (44,4)	144	77 (53,1)	145
	SDAI $\leq 3,3$	12 (8,3)	144	26 (17,9)	145

Analiza wyników skuteczności UPA po zmianie terapii z ADA na podstawie parametrów ciągłych daje podstawy do sformułowania analogicznych wniosków jak w przypadku danych dychotomicznych.

Uzyskane wyniki świadczą o korzystnym wpływie upadacytynibu na zmniejszenie aktywności choroby i poprawę jakości życia chorych.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 74.

Zestawienie wyników skuteczności dla grupy chorych, u których dokonano zmiany terapii z ADA na UPA – ocena aktywności choroby i jakości życia chorych na podstawie ciągłych punktów końcowych (zmiana w stosunku do wartości początkowej w czasie randomizacji)

Badanie	Punkt końcowy	ADA→UPA			
		Średnia (95%CI)	N	Średnia (95%CI)	N
		12 tygodni po zmianie		26 tygodni po zmianie	
<i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)</i>	DAS28 (CRP)	-2,74 (-2,96; -2,52)	159	-2,88 (-3,11; -2,65)	159
	CDAI	-27,01 (-29,63; -24,56)		-29,47 (-32,23; -26,71)	
	SDAI	-28,57 (-31,31; -25,84)		-31,02 (-33,86; -28,19)	
	HAQ-DI	-0,69 (-0,79; -0,60)		-0,73 (-0,83; -0,63)	

11.8. Upadacytynib w monoterapii

Zgodnie z zapisami ChPL Rinvoq™ upadacytynib może być stosowany w skojarzeniu z metotreksatem, jak również w monoterapii. W ramach niniejszego opracowania analizie poddano wyłącznie UPA w skojarzeniu z MTX.

W celu uzupełnienia oceny skuteczności i bezpieczeństwa upadacytynibu zdecydowano o przedstawieniu skrótowej charakterystyki badania *SELECT-MONOTHERAPY* zidentyfikowanego w przeglądzie systematycznym oraz omówieniu jego wyników.

Dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

11.8.1. Charakterystyka badania *SELECT-MONOTHERAPY*

Tabela 75.
Charakterystyka badania *SELECT-MONOTHERAPY (Smolen 2019)*

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja	Interwencja	Komparator
<i>SELECT-MONOTHERAPY (Smolen 2019)</i>	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>superiority</i> ; Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia)	<p><u>14 tygodni:</u> Etap I (RCT, DB): od 0 do 14 tyg.; Etap II (przedłużona, zaślepiena faza badania): od 14 tyg. do 5 lat.; Etap III (dodatkowa obserwacja): około 30 dni.</p>	<p>Chorzy ≥ 18 r.ż. z aktywnym RZS pomimo leczenia MTX, zdiagnozowanym zgodnie z kryteriami ACR/EULAR z 2010 r.</p> <p>Kryteria włączenia chorych do badania obejmowały: aktywną chorobę zdefiniowaną jako obecność: ≥ 6 obrzniętych (z 66 przebadanych) oraz ≥ 6 tkliwych (z 68 przebadanych) stawów oraz wartość stężenia hs-CRP > 3 mg/l (GGN=2,87 mg/l), przyjmowanie MTX przez co najmniej 3 miesiące, ze stabilną dawką (15-25 mg/tydz. bądź co najmniej 10 mg/tydz. u chorych z nietolerancją wyższej dawki, w przypadku chorych z Japonii, dawka wynosiła 7,5-16,0 mg/tydz.) utrzymywaną przez ostatnie 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Kryteria wykluczenia chorych obejmowały m.in.: wcześniejszą ekspozycję na biologiczne LMPCh lub inhibitory JAK oraz stwierdzoną w wywiadzie chorobę zapalną stawów inną niż RZS.</p> <p>Utrata chorych: w I etapie z badania utracono łącznie 50 (7,7%) z 648 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie UPA 15 mg QD: 18 (8,3%) z 217 chorych: 7 (3,2%) chorych z powodu wycofania zgody na dalszy udział w badaniu, 6 (2,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,5%) chorego z powodu braku skuteczności terapii; w grupie UPA 30 mg QD: 13 (6,0%) z 215 chorych: 6 (2,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (2,3%) chorych z powodu wycofania zgody na dalszy udział w badaniu oraz 2 (0,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji; w grupie MTX: 19 (8,8%) z 216 chorych: 7 (3,2%) chorych z powodu wycofania zgody na dalszy udział w badaniu, 5 (2,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,9%) chorych z powodu braku skuteczności terapii oraz 3 (1,4%) chorych z innych przyczyn. <p>Sponsor: AbbVie Inc</p>	UPA w dawce 15 lub 30 mg podawany QD.	Kontynuacja przyjmowania MTX, po 14. tyg. badania chorych z tej grupy przydzielono do przyjmowania UPA 15 lub 30 mg QD zgodnie z randomizacją przeprowadzoną na początku badania.
			Dane demograficzne		

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja			Interwencja	Komparator
			Parametr	Grupa badana (UPA)			
				UPA 15 mg	UPA 30 mg		
			Liczba chorych	217	215	216	<p>Stosowanie jakichkolwiek leków z grupy ksLMPCh, za wyjątkiem MTX, zostało przerwane na co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania (dla LEF okres ten wynosił ≥8 tyg.)</p> <p>Chorzy mogli kontynuować przyjmowanie: NLPZ, acetaminofenu oraz GKS (≤10 mg prednizonu lub równoważnika/dzień) pod warunkiem, że stosowane dawki były stałe na co najmniej 1 tydz. przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Wszyscy chorzy przyjmowali suplement diety – kwas foliowy lub jego równoważnik.</p> <p>Przyjmowanie produktów leczniczych przeciwwskazanych w ChPL dla MTX, silnych inhibitorów i induktorów CYP3A4 oraz leków biologicznych nie było dozwolone w trakcie trwania badania.</p>
			Mężczyźni, n (%)	43 (19,8)	45 (20,9)	37 (17,1)	
			Wiek, średnia (SD) [lata]	54,5 (12,2)	53,1 (12,7)	55,3 (11,1)	
			Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	7,5 (8,9)	6,5 (7,0)	5,8 (6,6)	
			TJC (68), średnia (SD)	24,5 (15,1)	24,8 (15,2)	25,2 (16,0)	
			SJC (66), średnia (SD)	16,4 (10,9)	16,9 (10,2)	16,9 (11,5)	
			Wskaźnik DAS28 (CRP), średnia (SD)	5,6 (0,9)	5,6 (1,1)	5,6 (1,0)	
			Wskaźnik DAS28 (ESR), średnia (SD)	b/d	b/d	b/d	
			Wcześniejsza terapia bLMPCh, n (%)	b/d	b/d	b/d	

11.8.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z wnioskami przedstawionymi przez autorów badania *SELECT-MONOTHERAPY* upadacytytib w monoterapii w porównaniu do metotreksatu w monoterapii jest lekiem o znacznie wyższej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

W badaniu *SELECT-MONOTHERAPY* wykazano znamiennej statystycznie przewagę UPA nad MTX w odniesieniu m.in. do takich punktów końcowych jak:

- odpowiedź na leczenie ACR20 w czasie 14 tygodni ($p < 0,001$);
- redukcja aktywności choroby na podstawie skali DAS (CRP) do co najmniej niskiej ($p < 0,001$).

Odsetek chorych przyjmujących UPA w monoterapii, u których odnotowano w czasie 14 tygodni odpowiedź ACR 20 wyniósł 68%. Analogiczny wynik z badania *SELECT-COMPARE* dla chorych poddanych terapii skojarzonej UPA+MTX wyniósł 71%.

Z kolei niską aktywność choroby ($DAS_{28} (CRP) < 3,2$) odnotowano u takiego samego odsetka chorych (45%) poddanych monoterapii UPA (badanie *SELECT-MONOTHERAPY*) oraz poddanych terapii skojarzonej z metotreksatem (badanie *SELECT-COMPARE*).

Powyższe dane wskazują na porównywalną skuteczność UPA niezależnie od skojarzenia leczenia z metotreksatem, bądź jego braku.

Stwierdzono ponadto porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy UPA i MTX oraz pojedyncze przypadki występowania takich zdarzeń jak półpasiec, nowotwory, MACE, zatorowość płucna czy zgony w grupie badanej (częstość nieznacznie wyższa od MTX, jednak nie wyższa niż 1%).

Autorzy wskazali, że wnioski dotyczące bezpieczeństwa UPA są spójne z obserwacjami dokonanymi na podstawie innych badań przeprowadzonych dla UPA w leczeniu RZS.

11.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 76.
Przyczyny wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Aalbers 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym dokonano oceny jednorazowego podania ETA w dawce niższej niż zalecana, tj. 25 mg a ocena skuteczności została przeprowadzona po 1 tygodniu od podania leku	Aalbers C., Gerlag D., Vos K. i in., <i>Intra-articular etanercept treatment in inflammatory arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled proof of mechanism clinical trial validating TNF as a potential therapeutic target for local treatment</i> , Joint Bone Spine 2015, 82 (5): 338-344
<i>ACT-RAY (Conaghan 2014)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ACT-RAY (<i>Dougados 2013</i>), które zostało wykluczone z analizy ze względu na komparator (w badaniu porównywano TOC+MTX vs PLC+MTX)	Conaghan P.G. Peterfy C, Olech E. i in., <i>The effects of tocilizumab on osteitis, synovitis and erosion progression in rheumatoid arthritis: results from the ACT-RAY MRI substudy</i> , Annals of the rheumatic diseases, 2014, 73(5): 810-816
<i>ACT-RAY (Dougados 2013)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT dotyczące porównania TOC+MTX względem TOC+PLC	Dougados M, Kissel K, Sheeran T. i in., <i>Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY)</i> , Ann Rheum Dis 2013, 72: 43-50
<i>ACT-RAY (Dougados 2014)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ACT-RAY (<i>Dougados 2013</i>), które zostało wykluczone z analizy ze względu na komparator (w badaniu porównywano TOC+MTX vs PLC+MTX)	Dougados M., Kissel K., Conaghan P.G. i in., <i>Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: The ACT-RAY study</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2014, 73 (5): 803-809
<i>ACT-RAY (Dougados 2015)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ACT-RAY (<i>Dougados 2013</i>), które zostało wykluczone z analizy ze względu na komparator (w badaniu porównywano TOC+MTX vs PLC+MTX)	Dougados M., Huizinga TWJ., Choy EH. i in., <i>Evaluation of the Disease Activity Score in Twenty-Eight Joints-Based Flare Definitions in Rheumatoid Arthritis: data from a Three-Year Clinical Trial</i> , Arthritis care & research 2015 67 (12): 1762-1766
<i>ADACTA (Gabay 2013)</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące porównania ADA w monoterapii względem TOC w monoterapii u chorych z ciężkim RZS	Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R. i in., <i>Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial</i> , Lancet 2013 381 (9877): 1541-1550

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ADACTA (Gabay 2013)_errata	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania ADACTA, które zostało wykluczone z analizy	Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R. i in., <i>Erratum: tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial</i> , Lancet 2013, 381 (9877): 1540
ADACTA (Gabay 2016)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ADACTA, które zostało wykluczone z analizy ze względu na interwencję (ADA mono vs TOC mono)	Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A. i in., <i>Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis</i> , Annals of the rheumatic diseases 2016, 75 (10): 1806-1812
Alten 2017	Niewłaściwa metodyka	Badanie opublikowane w języku niemieckim	Alten R., Nitschmann S., <i>Janus kinase inhibitor baricitinib for rheumatoid arthritis: Randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of baricitinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate therapy (RA-BEAM)</i> , Internist 2017, 58 (12): 1341-1344
AMBITION (Jones 2010)	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównywano TOC w monoterapii względem MTX i PLC	Jones G., Sebba A., Gu J. i in., <i>Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study</i> , Annals of the rheumatic diseases, 2010 69 (1): 88-96
Andersen 2015	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT dotyczące podgrupy chorych z badania OPERA, tj. chorych z wczesną postacią RZS nieleczonych uprzednio ani ksLMPCh, ani kortykosteroidami ani bLMPCh	Andersen T., Hvid M., Johansen C. i in., <i>Interleukin-23 in early disease development in rheumatoid arthritis</i> , Scandinavian Journal of Rheumatology 2015, 44 (6): 438-442
Antoni 1999	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące porównania INF+MTX względem PLC+MTX, w którym dawkowanie INF nie było zgodne z zalecanym w ChPL	Antoni C., Kalden J.R. <i>Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis</i> , Clinical and Experimental Rheumatology 1999, 17 (6 SUPPL. 18): S73-S77
APPEAL (Kim 2012)	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT, w którym w grupie kontrolnej stosowano ksLMPCh+MTX	Kim H.Y., Hsu P.N., Barba M. i in., <i>Randomized comparison of etanercept with usual therapy in an Asian population with active rheumatoid arthritis: The APPEAL</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>trial</i> , Int J Rheum Dis 2012, 15(2): 188-96
ARMADA (Weinblatt 2006)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ARMADA. Brak dodatkowych danych do uwzględniania w NMA	Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. i in., <i>Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2006, 65 (6): 753-759
ARMADA i DE019 (Torrance 2004)	Niewłaściwa metodyka	Publikacje zawierająca dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia na podstawie badań ARMADA i DE019	Torrance G.W., Tugwell P., Amorosi S. i in., <i>Improvement in health utility among patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (a human anti-TNF monoclonal antibody) plus methotrexate</i> , Rheumatology 2004, 43 (6): 712-718
ARMADA, DE019 i STAR (Yount 2007)	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki 3 badań pierwotnych ARMADA, DE019 i STAR	Yount S., Sorensen M.V., Cella D. i in., <i>Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis</i> , Clinical and experimental rheumatology 2007, 25 (6): 838-846
ASPIRE (Smolen 2009a)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ASPIRE, w którym uczestniczyli chorzy niepoddani uprzednio terapii MTX	Smolen J.S., van der Heijde D.M., Aletaha D. i in., <i>Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing</i> , Ann Rheum Dis 2009, 68(10): 1535-1540
ASPIRE (Smolen 2009c)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ASPIRE, w którym uczestniczyli chorzy niepoddani uprzednio terapii MTX	Smolen J.S., Han C., van der Heijde D.M. i in., <i>Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade</i> , Annals of the rheumatic diseases 2009 68 (6): 823-827
ASPIRE (St. Clair 2004)	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy niepoddani uprzednio terapii MTX	St.Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. i in., <i>Combination of Infliximab and Methotrexate Therapy for Early Rheumatoid Arthritis</i> , Arthritis & Rheumatism 2004, 50 (11): 3432-3443
ATTRACT (Breedveld 2004)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ATTRACT, dotycząca podgrupy chorych z badania	Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. i in., <i>Infliximab in active early rheumatoid arthritis</i> Annals of the rheumatic diseases 2004, 63 (2): 149-155

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ATTRACT (Lipsky 2000)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>ATTRACT</i> zawierająca wyniki dla 52 tygodni. Brak danych możliwych do wykorzystania w NMA	Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W. i in., <i>Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group</i> , New England journal of medicine 2000, 343 (22): 1594-1602
<i>ATTRACT (Maini 2004)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>ATTRACT</i> zawierająca wyniki dla 102 tygodni. Brak danych możliwych do wykorzystania w NMA	Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. i in., <i>Sustained Improvement Over Two Years in Physical Function, Structural Damage, and Signs and Symptoms Among Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With and Methotrexate</i> , Arthritis and Rheumatism 2004, 50 (4): 1051-1065
<i>ATTRACT (Smolen 2005)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>ATTRACT</i> , w której przedstawiono wyniki do 54 tygodnia w podziale na chorych, którzy wykazali i nie wykazali odpowiedzi ACR20	Smolen J.S., Han C., Bala M. i in., <i>Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study</i> , Arthritis Rheum 2005 52(4): 1020-30
<i>AUGUST II (Van Vollenhoven 2011)</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównywano atacicept względem PLC oraz dodatkowo względem niezaślepionego ramienia ADA	Van Vollenhoven R.F., Kinnman N., Vincent E. i in., <i>Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a phase II, randomized, placebo-controlled trial</i> , Arthritis and Rheumatism 2011: 63 (7): 1782-1792
<i>Bae 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT dotyczące porównania ETA+MTX względem biopodobnego ETA+MTX. Brak dodatkowego ramienia do NMA	Bae S.C., Kim J., Choe J.Y. i in., <i>A phase III, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group trial comparing safety and efficacy of HD203, with innovator etanercept, in combination with methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: the HERA study</i> , Annals of the rheumatic diseases 2016, 76(1): 65-71
<i>BALANCE I (Kremer 2016)</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie II fazy, w którym analizowano dawkę UPA niezgodną z zarejestrowaną (3, 6, 12 oraz 18 mg UPA podawane 2 razy na dobę)	Kremer J.M., Emery P., Camp H.S. i in., <i>A Phase IIb Study of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy</i> , Arthritis and Rheumatology 2016, 68 (12): 2867-2877

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>BALANCE II (Genovese 2016)</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie II fazy, w którym analizowano dawkę UPA niezgodną z zarejestrowaną (3, 6, 12 lub 18 mg UPA podawane 2 razy na dobę bądź 24 mg podawane 1 raz na dobę)	Genovese M.C., Smolen J.S., Weinblatt M.E. i in., <i>Efficacy and Safety of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in a Phase IIb Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate</i> , Arthritis and Rheumatology 2016, 68 (12): 2857-2866
<i>Banerjee 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Banerjee S., Biehl A., Gadina M. i in., <i>JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects</i> , Drugs 2017, 77 (5): 521-546
<i>Beals 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, w którym ocenie poddano wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego	Beals C., Baumgartner R., Peterfy C. i in., <i>Magnetic resonance imaging of the hand and wrist in a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of infliximab for rheumatoid arthritis: Comparison of dynamic contrast enhanced assessments with semi-quantitative scoring</i> , PLoS ONE 2017, 12(12): e0187397
<i>Bijlsma 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy na wczesną postać RZS, nieleczeni uprzednio LMPCh	Bijlsma J.W.J., Welsing P.M.J., Woodworth T.G. i in., <i>Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial</i> , The Lancet 2016, 388 (10042): 343-355
<i>Bizzi 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne (nie dotyczy UPA)	Bizzi E., Massafra U., Laganà B. i in., <i>Radiological outcomes in randomized controlled trials on biologic therapies for rheumatoid arthritis: a narrative review</i> , Clin Rheumatol 2014, 33 (7): 877-84
<i>Bongartz 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne (nie dotyczy UPA)	Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J. i in., <i>Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials</i> , Journal of the American Medical Association 2006, 295 (19): 2275-2285
<i>Boyle 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym w grupie badanej stosowano TOF w dawce niezgodnej z zarejestrowaną	Boyle D.L., Soma K., Hodge J. i in., <i>The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis</i> ,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Annals of the Rheumatic Diseases 2015, 74 (6): 1311-1316
BREVACTA (Kivitz 2014)	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące porównania TOC s.c. w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w ChPL	Kivitz A., Olech E., Borofsky M. i in., <i>Subcutaneous Tocilizumab Versus Placebo in Combination With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis</i> , Arthritis Care and Research 2014, 66 (11): 1653-1661
BREVACTA (Kivitz 2018)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania BREVACTA wykluczonego z analizy z powodu nieprawidłowej interwencji	Kivitz A., Olech E., Borofsky M.A. i in., <i>Two-year efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab in combination with disease-modifying antirheumatic drugs including escalation to weekly dosing in rheumatoid arthritis</i> , Journal of Rheumatology 2018, 45 (4): 456-464
Cella 2005	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne wyników badań STAR i ARMADA dotyczących oceny w skali FACIT, MAFvoraz SF-36	Cella D., Yount S., Sorensen M. i in., <i>Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis</i> , Journal of Rheumatology 2005, 32 (5): 811-819
CERTAIN (Smolen 2015)	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy z niską/umiarkowaną aktywnością RZS (kryteria wykluczenia zawierają informację o wykluczeniu chorych uprzednio leczonych bLMPCh)	Smolen J.S., Emery P., Ferraccioli G.F. i in., <i>Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: The certain double-blind, randomised, placebo-controlled trial</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2015, 74 (5): 843-850
CHANGE (Miyasaka 2008)	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym ADA i PLC były stosowane w monoterapii	Miyasaka N., <i>Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: The CHANGE study</i> , Modern Rheumatology 2008, 18 (3): 252-262
Charles-Schoeman 2016	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne wyników badań RCT	Charles-Schoeman C., Burmester G., Nash P. i in., <i>Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs</i> , Ann Rheum Dis 2016, 75(7):1293-301
Chauffier 2012	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Chauffier K., Salliot C., Berenbaum F. i in., <i>Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature and meta-analysis</i> , Rheumatology 2012, 51 (1): 60-68

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Choy 2012</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym zastosowano schemat dawkowania certolizumabu niezgodny z zalecanym w ChPL (lek podawano co 4 tygodnie, podczas gdy zalecany schemat to 0., 2., 4. tydzień)	Choy E., Mckenna F., Vencovsky J. i in., <i>Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX</i> , Rheumatology 2012, 51 (7): 1226-1234
<i>Combe 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Combe B., Lula S., Boone C. i in., <i>Effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs on the radiographic progression of rheumatoid arthritis: a systematic literature review</i> , Clin Exp Rheumatol 2018, 36(4): 658-667
<i>C-OPERA (Atsumi 2016)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania OPERA, które zostało wykluczone z analizy z powodu populacji (chorzy z wczesną postacią RZS, nieleczeni uprzednio LMPCh)	Atsumi T., Yamamoto K., Takeuchi T. i in., <i>The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2016, 75 (1): 75-83
<i>Curtis 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Curtis J.R., Singh J.A., <i>Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care</i> , Clinical Therapeutics 2011, 33 (6): 679-707
<i>DANCER (Mease 2008)</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące porównania RTX+MTX vs PLC+MTX, w którym wyniki dla ACR przedstawiono w postaci zmiennych ciągłych oraz nie przedstawiono wyników dla oceny zmiany aktywności choroby w skali DAS28	Mease P.J., Revicki D.A., Szechinski J. i in., <i>Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab - Results of the dose-ranging assessment: International clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) trial</i> , Journal of Rheumatology 2008, 35 (1): 20-30
<i>De Stefano 2010</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące porównania inhibitorów TNF w skojarzeniu z MTX względem w skojarzeniu z LEF	De Stefano R., Frati E., Nargi F., Baldi C. i in., <i>Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: Leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha</i> , Clinical Rheumatology 2010, 29 (5): 517-524
<i>DE019 (Jamal 2009)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania DE019 (Kremer 2004), w której przedstawiono wyniki w podziale z względu na czas trwania choroby	Jamal S., Patra K., Keystone E.C., <i>Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis</i> , Clinical Rheumatology 2009, 28 (4): 413-419

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Dejaco 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie opublikowane w języku niemieckim	Dejaco C., Duftner C., <i>Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial</i> , Journal fur Mineralstoffwechsel 2008, 15 (2): 101-102
<i>DINORA (Stamm 2018)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy z wczesnym RZS	Stamm T.A., Machold K.P., Aletaha D. i in., <i>Induction of sustained remission in early inflammatory arthritis with the combination of infliximab plus methotrexate: the DINORA trial</i> , Arthritis research & therapy 2018, 20(1): 174
<i>Dischereit 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie nierandomizowane, w którym analizowano 2 grupy chorych (RZS i ZZSK) poddane terapii INF w skojarzeniu ze stosowanym uprzednio ksLMPCh	Dischereit G., Tarner I.H., Müller-Ladner U. i in., <i>Infliximab improves bone metabolism and bone mineral density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a prospective 2-year study</i> , Clinical rheumatology 2013, 32 (3): 377-381
<i>DOSEFLEX (Furst 2015)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, w którym przed randomizacją u wszystkich chorych zastosowano leczenie CERT a następnie bez zastosowania fazy wymywania leku chorzy rozpoczęli leczenie zgodnie z przydziałem do grup (CERT 200, CERT 400 lub PLC)	Furst D.E., Shaikh S.A., Greenwald M., i in., <i>Two dosing regimens of certolizumab pegol in patients with active rheumatoid arthritis</i> , Arthritis Care and Research 2015, 67 (2): 151-160
<i>Edwards 2004</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównywano RTX+MTX względem MTX+PLC w populacji chorych po leczeniu ksLMPCh, podczas gdy w Programie lekowym terapia RTX jest możliwa dopiero w przypadku wcześniejszego leczenia 1, 2 lub 3 inhibitorami TNF lub TOC lub TOF lub BAR (w publikacji nie wskazano, aby chorzy byli uprzednio poddani terapii innej niż ksLMPCh)	Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. <i>Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis</i> . New England Journal of Medicine. 2004 Jun 17;350(25):2572-81. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa032534
<i>Emery 2006</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące porównania RTX+LMPCh względem PLC+LMPCh	Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. i in., <i>The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial</i> , Arthritis and Rheumatism 2006, 54 (5): 1390-1400
<i>Emery 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania Emery 2009, wykluczonego za	Emery P., Fleischmann R.M., Doyle M.K. i in., <i>Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		populację (chorzy nieleczeni uprzednio MTX)	<i>antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who had never taken methotrexate: 1-year and 2-year clinical, radiologic, and physical function findings of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> , Arthritis care & research 2013, 65 (11) 1732-1742
<i>Emery 2014a</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca chorych uprzednio nieleczonych MTX	Emery P., Hammoudeh M., FitzGerald O. i in., <i>Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis</i> , New England Journal of Medicine 2014, 371 (19): 1781-1792
<i>Emery 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Emery P., Pope J.E., Kruger K. i in., <i>Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review</i> , Advances in Therapy 2018, 35 (10): 1535-1563
<i>EMPIRE (Nam 2014)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT dotyczące populacji chorych z wczesnym RZS, nieleczonych uprzednio LMPCh	Nam J.L., Villeneuve E., Hensor E.M.A. i in., <i>A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: The EMPIRE trial</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2014, 73 (6): 1027-1036
<i>EXXELERATE (Smolen 2016)_errata</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania EXXELERATE, w której nie zawarto informacji mających wpływ na wyniki badania	Smolen J.S., Burmester G.-R., Combe B. i in., <i>Erratum: Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study</i> , The Lancet. 2017, 389 (10068): e2
<i>FAST4WARD (Fleischmann 2009)</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównano CTP w monoterapii względem MTX w monoterapii	Fleischmann R., Vencovsky J., van Vollenhoven R.F. i in., <i>Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study</i> , Annals of the rheumatic diseases 2009, 68 (6): 805-811
<i>Favalli 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Favalli E.G., Pregnotato F., Biggioggero M. i in., <i>The comparison of effects of biologic agents on rheumatoid arthritis damage progression is biased by period of enrollment: data from a systematic review and meta-analysis</i> , Semin Arthritis Rheum 2014, 43(6):730-737

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Fleischmann 2012</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym TOF, ADA i PLC stosowano w monoterapii	Fleischmann R., Cutolo M., Genovese M.C. i in., <i>Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs</i> , Arthritis and Rheumatism 2012, 64 (3): 617-629
<i>Fleischmann 2012a</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym TOF i PLC stosowano w monoterapii	Fleischmann R., Kremer J., Cush J., Schulze-Koops H. i in., <i>Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis</i> , New England journal of medicine 2012, 367 (6): 495-507
<i>FUNCTION (Burmester 2016)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy niepoddani uprzednio terapii LMPCh	Burmester G.R., Rigby W.F., van Vollenhoven R.F. i in., <i>Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial</i> , Annals of the rheumatic diseases 2016, 75 (6): 1081-1091
<i>FUNCTION (Burmester 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>FUNCTION</i> , które zostało wykluczone z analizy (dotyczy populacji chorych nieleczonych uprzednio LMPCh)	Burmester G.R., Rigby W.F., van Vollenhoven R.F. i in., <i>Tocilizumab combination therapy or monotherapy in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial</i> , Annals of the rheumatic diseases 2017, 76 (7): 1279-1284
<i>Gashi 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównywano RTX+MTX względem ETA+MTX w populacji chorych po leczeniu co najmniej 1 ksLMPCh, podczas gdy w Programie lekowym terapia RTX jest możliwa dopiero w przypadku wcześniejszego leczenia 1, 2 lub 3 inhibitorami TNF lub TOC lub TOF lub BAR	Gashi A.A., Rexhepi S., Berisha I. i in., <i>Treatment of rheumatoid arthritis with biologic DMARDs (Rituximab and Etanercept)</i> , Med Arch 2014, 68(1): 51-53
<i>Gerlag 2010</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównywano AZD5672 względem PLC a dodatkowo uwzględniono niezaślepienie ramię ETA	Gerlag D.M., Hollis S., Layton M. i in., <i>Preclinical and clinical investigation of a CCR5 antagonist, AZD5672, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate</i> , Arthritis and Rheumatism 2010, 62 (11): 3154-3160

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
GO-AFTER (Smolen 2013)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania GO-AFTER, dotycząca wyników w podgrupie chorych leczonych w skojarzeniu z MTX (brak dodatkowych danych do uwzględnienia w NMA)	Smolen J.S., Kay J., Matteson E.L. i in., <i>Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumour necrosis factor therapy: Post-hoc analyses from the GO-AFTER study</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2013, 73(10): 1811-1818
GO-AFTER LTE (Smolen 2012a)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania GO-AFTER zawierająca wyniki długookresowej kontynuacji badania	Smolen J.S., Kay J., Landewé R.B. i in., <i>Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160</i> , Annals of the rheumatic diseases 2012, 71 (10): 1671-1679
GO-BEFORE (Emery 2009)	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym brali udział chorzy nieleczeni uprzednio MTX	Emery P., Fleischmann R.M., Moreland L.W. i in., <i>Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis</i> , Arthritis and rheumatism 2009, 60 (8): 2272-2283
GO-BEFORE (Emery 2014)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania GO-BEFORE, które zostało wykluczone z analizy ze względu na populację (chorzy nieleczeni uprzednio MTX)	Emery P., Fleischmann R.M., Hsia E.C. i in., <i>Efficacy of golimumab plus methotrexate in methotrexate-naive patients with severe active rheumatoid arthritis</i> , Clinical Rheumatology 2014, 33 (9): 1239-1246
GO-BEFORE i GO-FORWARD (Emery 2011a)	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca zbiorcze opracowanie wyników badań GO-BEFORE oraz GO-FORWARD, które zostały wykluczone z analizy	Emery P., Fleischmann R., Van Der Heijde D. i in., <i>The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: Results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy</i> , Arthritis and Rheumatism 2011, 63 (5): 1200-1210
GO-FORTH (Tanaka 2016)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania GO-FORTH. Brak dodatkowych danych do uwzględnienia w NMA	Tanaka Y., Harigai M., Takeuchi T. i in., <i>Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of the randomized GO-FORTH trial</i> , Modern Rheumatology 2016, 26 (4): 481-490
<i>GO-FORTH (Tanaka 2016b)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>GO-FORTH</i> . Brak dodatkowych danych do uwzględnienia w NMA	Tanaka Y., Harigai M., Takeuchi T. i in., <i>Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study</i> , Mod Rheumatol 2016, 26(3): 323-30
<i>GO-FORWARD (Conaghan 2011)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>GO-FORWARD</i> , która została wykluczona z analizy z powodu populacji (chorzy z umiarkowanym nasileniem RZS)	Conaghan P.G., Emery P., Ostergaard M. i in., <i>Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: Results of the GO-FORWARD trial</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2011, 70 (11): 1968-1974
<i>GO-FORWARD (Genovese 2012)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>GO-FORWARD</i> , która została wykluczona z analizy z powodu populacji (chorzy z umiarkowanym nasileniem RZS)	Genovese M.C., Han C., Keystone E.C. i in., <i>Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: Results from the GO-FORWARD study</i> , Journal of Rheumatology 2012, 39 (6): 1185-1191
<i>GO-FORWARD (Keystone 2010)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>GO-FORWARD</i> , która została wykluczona z analizy z powodu populacji (chorzy z umiarkowanym nasileniem RZS), zawierająca wyniki z kontynuacji tego badania	Keystone E., Genovese M.C., Klareskog L., i in., <i>Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2010, 69 (6): 1129-1135
<i>GO-FORWARD (Keystone 2013)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>GO-FORWARD</i> , która została wykluczona z analizy z powodu populacji (chorzy z umiarkowanym nasileniem RZS), zawierająca wyniki z kontynuacji tego badania	Keystone E.C., Genovese M.C., Hall S. i in., <i>Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: Results through 2 years of the go-forward study extension</i> , Journal of Rheumatology 2013, 40 (7): 1097-1103
<i>GO-FORWARD (Keystone 2016)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>GO-FORWARD</i> , w której przedstawiono wyniki kontynuacji tego badania (5 lat)	Keystone E.C., Genovese M.C., Hall S. i in., <i>Safety and efficacy of subcutaneous golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: Final 5-year results of the GO-FORWARD trial</i> , Journal of Rheumatology 2016, 43 (2): 298-306

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
GO-FORWARD (Visvanathan 2011)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania GO-FORWARD , w której nie przedstawiono wyników odpowiednich do wykorzystania w NMA	Visvanathan S., Rahman M.U., Keystone E. i in., <i>Association of serum markers with improvement in clinical response measures after treatment with golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving methotrexate: Results from the GO-FORWARD study</i> , Arthritis Research and Therapy 2010, 12 (6): R211
GO-FURTHER (Bingham 2014)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania GO-FURTHER , która została wykluczona za interwencję (dawka GOL niezgodna z zarejestrowaną)	Bingham III C.O., Weinblatt M., Han C. i in., <i>The effect of intravenous golimumab on health-related quality of life in rheumatoid arthritis: 24-week results of the phase III GO-FURTHER trial</i> , Journal of Rheumatology 2014, 41 (6): 1067-1076
GO-FURTHER (Tesser 2019)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania GO-FURTHER , która została wykluczona za interwencję (dawka GOL niezgodna z zarejestrowaną)	Tesser J., Kafka S., Dehoratius R.J. i in., <i>Efficacy and safety of intravenous golimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis aged < 65 years and those >= 65 years of age</i> , Arthritis Research and Therapy 2019, 21 (1): 190
GO-FURTHER (Weinblatt 2013)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania GO-FURTHER , która została wykluczona za interwencję (dawka GOL niezgodna z zarejestrowaną)	Weinblatt M.E., Westhovens R., Mendelsohn A.M. i in., <i>Radiographic benefit and maintenance of clinical benefit with intravenous golimumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: Results up to 1 year of the phase 3, randomised, multicentre, double blind, placebo controlled GO-FURTHER trial</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2014, 73(12): 2152-2159
GO-FURTHER (Weinblatt 2013a)	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym stosowano dawkę GOL niezgodną z zarejestrowaną	Weinblatt M.E., Bingham III C.O., Mendelsohn A.M. i in., <i>Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: Results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2013, 72 (3): 381-389
GO-MONO (Takeuchi 2013)	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównano GOL w monoterapii względem PLC w monoterapii	Takeuchi T., Harigai M., Tanaka Y. i in., <i>Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks, Annals of the rheumatic diseases 2013, 72 (9): 1488-1495</i>
<i>GO-MONO (Takeuchi 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania GO-MONO, które zostało wykluczone z analizy z powodu interwencji (GOL w monoterapii względem PLC w monoterapii)	Takeuchi T., Harigai M., Tanaka Y. i in., <i>Clinical efficacy, radiographic, and safety results of golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior therapy with disease-modifying antirheumatic drugs: Final results of the GO-MONO trial through week 120, Modern Rheumatology 2018, 28 (5): 770-779</i>
<i>Gonzalez-Juanatey 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane, w którym analizowano 2 grupy chorych (leczeni inhibitorami TNF, N=8 oraz leczeni csLMPCH, N=15)	Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Garcia-Porrúa C. i in., <i>Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis, Arthritis and rheumatism 2006, 55 (1): 150-153</i>
<i>Greenwald 2011</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym zastosowano dawkę RTX niezgodną z zalecaną	Greenwald M.W., Shergy W.J., Kaine J.L. i in., <i>Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial, Arthritis and rheumatism, 2011, 63 (3): 622-632</i>
<i>HIKARI (Yamamoto 2014)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, w którym porównywano CTP względem PLC a w każdej grupie część chorych stosowała przypisaną interwencję w monoterapii a część w skojarzeniu z innym LMPCH niż MTX	Yamamoto K., Takeuchi T., Yamanaka H. i in., <i>Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: The HIKARI randomized, placebo-controlled trial, Modern Rheumatology 2014, 24 (4): 552-560</i>
<i>HIT HARD (Detert 2013)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy nieleczeni uprzednio LMPCh	Detert J., Bastian H., Listing J. i in., <i>Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study, Annals of the Rheumatic Diseases 2013, 72 (6): 844-850</i>
<i>Hobbs 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT dotyczące porównania ETA względem PLC w populacji chorych z umiarkowaną	Hobbs K., Deodhar A., Brian W. i in., <i>Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		aktywnością RZS (DAS28 >3,2 and ≤5,1	<i>patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy</i> , Springerplus 2015, 5(4): 113
<i>Hobbs 2015 (Deodhar 2016)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania Hobbs 2015, które wykluczono z analizy (dotyczy populacji z umiarkowaną aktywnością RZS)	Deodhar A., Bitman B., Yang Y. i in., <i>The effect of etanercept on traditional metabolic risk factors for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis</i> , Clinical Rheumatology 2016, 35 (12): 3045-3052
<i>Hochberg 2001</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Hochberg M.C., Tracy J.K., Flores R.H. <i>"Stepping-up" from methotrexate: a systematic review of randomised placebo controlled trials in patients with rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate</i> , Ann Rheum Dis 2001, 60 (Suppl 3): 51-54
<i>HOPEFUL 1 (Takeuchi 2014)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy z wczesną postacią RZS, nieleczeni uprzednio LMPCh	Takeuchi T., Yamanaka H., Ishiguro N. i in., <i>Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: The HOPEFUL 1 study</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2014, 73 (3): 536-543
<i>IMAGE (Rigby 2011)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania IMAGE wykluczonego z analizy z powodu populacji (chorzy nieleczeni uprzednio MTX)	Rigby W., Ferraccioli G., Greenwald M. i in., <i>Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate</i> , Arthritis Care and Research 2011, 63 (5): 711-720
<i>IMAGE (Tak 2011)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy z wczesną postacią RZS, nieleczeni uprzednio MTX	Tak P.P., Rigby W.F., Rubbert-Roth A. i in., <i>Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial</i> , Ann Rheum Dis 2011, 70: 39-46
<i>IMAGE (Tak 2012)</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania IMAGE wykluczonego z analizy z powodu populacji (chorzy nieleczeni uprzednio MTX)	Tak P.P., Rigby W.F., Rubbert-Roth A. i in., <i>Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE</i> , Annals of the rheumatic diseases 2012, 71 (3): 351-357
<i>JUST-ACT (Pablos 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, w którym zrandomizowano chorych poddanych terapii TOC+MTX do	Pablos J.L., Navarro F., Blanco F.J. i in., <i>Efficacy of tocilizumab monotherapy after response to</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		grup TOC w monoterapii oraz TOC+MTX	<i>combined tocilizumab and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: the randomised JUST-ACT study</i> , Clin Exp Rheumatol 2019, 37(3): 437-444
<i>Kameda 2010</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT, w którym porównywano ETA+MTX względem ETA w monoterapii	Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: A randomized trial. <i>Modern Rheumatology</i> . 2010 December;20(6):531-8; https://doi.org/10.3109/s10165-010-0324-4)
<i>Kettle 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd literatury patentowej w latach 2013-2015	Kettle J.G., Astrand A., Catley M. i in., <i>Inhibitors of JAK-family kinases: an update on the patent literature 2013-2015, part 1</i> , Expert Opinion on Therapeutic Patents 2017, 27 (2): 127-143
<i>Keystone 2004</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym terapia ETA i PLC była skojarzona z MTX tylko u ok. 50% chorych w każdej z grup	Keystone E.C., Schiff M.H., Kremer J.M. i in., <i>Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</i> , Arthritis and Rheumatism 2004, 50 (2): 353-363
<i>Keystone 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Keystone 2004</i> , która została wykluczona z analizy	Keystone E.C., Anisfeld A., Ogale S. i in., <i>Continued benefit of tocilizumab plus disease-modifying antirheumatic drug therapy in patients with rheumatoid arthritis and inadequate clinical responses by week 8 of treatment</i> , Journal of Rheumatology 2014, 41 (2): 216-226
<i>Keystone 2015 (Kremer 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Keystone 2015</i> dotycząca oceny profilu lipidowego u chorych biorących udział w badaniu	Kremer J.M., Genovese M.C., Keystone E. i in., <i>Effects of Baricitinib on Lipid, Apolipoprotein, and Lipoprotein Particle Profiles in a Phase IIb Study of Patients With Active Rheumatoid Arthritis</i> , Arthritis & rheumatology 2017, 69 (5): 943-952
<i>Keystone 2015 (Peterfy 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Keystone 2015</i> . Brak dodatkowych danych do uwzględnienia w NMA	Peterfy C., DiCarlo J., Emery P. i in., <i>MRI and Dose Selection in a Phase II Trial of Baricitinib with Conventional Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis</i> , Journal of Rheumatology 2019, 46 (8): 887-895

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Keystone 2015 (Peterfy 2019a)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Keystone 2015</i> . Brak dodatkowych danych do uwzględnienia w NMA	Peterfy C., DiCarlo J., Emery P. i in., <i>Use of Magnetic Resonance Imaging to Support Dose Selection in a Phase II Trial of Baricitinib Combined with Conventional Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis</i> , Journal of rheumatology , 2019, 46 (12):
<i>Kirkham 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników badań <i>GO-FORWARD</i> i <i>GO-BEFORE</i>	Kirkham B.W., Wasko M.C., Hsia E.C. i in., <i>Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor-alpha human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2014, 73 (1): 161-169
<i>Kremer 2009</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym zastosowano TOC i PLC w monoterapii	Kremer J.M., Bloom B.J., Breedveld F.C. i in., <i>The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo</i> , Arthritis and Rheumatism 2009, 60 (7): 1895-1905
<i>Kremer 2009 (Coombs 2010)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania Kremer 2009, w której TOC i PLC zastosowano w monoterapii	Coombs J.H., Bloom B.J., Breedveld F.C. i in., <i>Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2010, 69 (2): 413-416
<i>Kremer 2010</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym dawkowanie GOL było niezgodne z zalecanym w ChPL (w badaniu chorzy stosowali dawkę 2 lub 4 mg/kg)	Kremer J., Ritchlin C., Mendelsohn A. i in., <i>Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> , Arthritis and Rheumatism 2010, 62 (4): 917-928
<i>Kremer 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT , w którym TOF stosowano w dawce niezgodnej z zarejestrowaną	Kremer J.M., Kivitz A.J., Simon-Campos J.A. i in., <i>Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: Results from a randomised controlled trial</i> , Arthritis Research and Therapy 2015, 17: 95

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Kremer 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wtórne opracowanie wyników badań RA-BEAM i RA-BUILT	Kremer J.M., Schiff M., Muram D. i in., <i>Response to baricitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to csDMARDs as a function of baseline characteristics</i> , RMD Open 2018 4: e000581
<i>Kume 2011</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównywano TOC, ADA i ETA - wszystkie w monoterapii	Kume K., Amano K., Yamada S. i in., <i>Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial</i> , Journal of rheumatology 2011, 38 (10): 2169-2171
<i>LITHE (Fleischmann 2013)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania LITHE. Brak dodatkowych danych wykorzystanych w NMA	Fleischmann R.M., Halland A.-M., Brzosko M. i in., <i>Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results</i> , Journal of Rheumatology 2013, 40 (2): 113-126
<i>LITHE (Smolen 2012)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania LITHE. Brak dodatkowych danych wykorzystanych w NMA	Smolen J.S., Avila J.C., Aletaha D., <i>Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction</i> , Ann Rheum Dis 2012, 71 (5): 687-93
<i>LITHE-biomarker (Siebuhr 2013)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, w którym dokonano oceny innych punktów końcowych niż założone w NMA	Siebuhr A.S., Bay-Jensen A.C., Leeming D.J. i in., <i>Serological identification of fast progressors of structural damage with rheumatoid arthritis</i> , Arthritis Research and Therapy 2013, 15 (4): R86
<i>Lopez-Gonzalez 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Lopez-Gonzalez R., Leon L., Loza E. i in., <i>Adherence to biologic therapies and associated factors in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis: A systematic literature review</i> , Clinical and Experimental Rheumatology 2015, 33 (4): 559-569
<i>Ma 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Ma K., Li L., Liu C. i in., <i>Efficacy and safety of various anti-rheumatic treatments for patients with rheumatoid arthritis: A network meta-analysis</i> , Archives of Medical Science 2019, 15 (1): 33-54
<i>Maclsaac 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, w którym dokonano oceny innych punktów końcowych niż założone w NMA	Maclsaac K.D., Baumgartner R., Kang J. i in., <i>Pre-treatment whole blood gene expression is associated</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>with 14-week response assessed by dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in infliximab-treated rheumatoid arthritis patients</i> , PLoS One 2014, 9 (12): e113937
<i>Maini 1998</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym zastosowano INF w dawce niezgodnej z zalecaną oraz nie oceniano punktów końcowych założonych w NMA	Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. i in., <i>Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis</i> , Arthritis and Rheumatism 1998, 41 (9): 1552-1563
<i>Manders 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki analizy kosztów efektywności	Manders S.H.M., Kievit W., Adang E. i in., <i>Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial</i> , Arthritis Research and Therapy 2015, 17 (1): 134
<i>Mandl 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT dotyczące porównania ETA+MTX względem terapii standardowej (LMPCh), w którym nie zastosowano zaślepienia	Mandl P., Balint P.V., Brault Y. i in., <i>Clinical and ultrasound-based composite disease activity indices in rheumatoid arthritis: Results from a multicenter, randomized study</i> , Arthritis Care and Research 2013, 65 (6): 879-887
<i>Marker-Hermann 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie opublikowane w języku niemieckim (język publikacji niezgodny z obowiązującymi kryteriami włączenia)	Marker-Hermann E., Nitschmann S. <i>Upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis: SELECT-NEXT and SELECT-BEYOND</i> Internist 2019, 60 (5): 549-552
<i>MARVELOUS (Ostergaard 2015)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, w którym dokonano przydziału do grupy CTP i PLC->CTP (grupa kontrolna przyjmowała przez pierwsze 2 tygodnie PLC a następnie CTP)	Ostergaard M., Jacobsson L.T.H., Schaufelberger C. i in., <i>MRI assessment of early response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIIb study applying MRI at weeks 0, 1, 2, 4, 8 and 16</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2015, 74 (6): 1156-1163
<i>Mathias 2000</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki dotyczące kontynuacji badania <i>Moreland 1999</i> , które zostało wykluczone z analizy ze względu na stosowanie interwencji w monoterapii	Mathias S.D., Colwell H.H., Miller D.P. i in., <i>Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo</i> , Clinical Therapeutics 2000, 22 (1): 128-139
<i>Matsuno 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, w którym porównywano ETA z biopodobnym ETA (brak ramienia PLC)	Matsuno H., Tomomitsu M., Hagino A. i in., <i>A phase III, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study to evaluate the</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate</i> , Ann Rheum Dis 2018, 77 (4): 488-494
<i>Migliore 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Migliore A., Bizzi E., Egan C.G. i in., <i>Efficacy of biological agents administered as monotherapy in rheumatoid arthritis: A Bayesian mixed-treatment comparison analysis</i> , Therapeutics and Clinical Risk Management 2015, 11: 1325-1335
<i>MIRAI (Dörner 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane, otwarte	Dörner T., Schulze-Koops H., Burmester G.R. i in., <i>Early and late responses in patients with rheumatoid arthritis who were conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug inadequate responders and were treated with tocilizumab or switched to rituximab: an open-label phase 3 trial (MIRAI)</i> , Clin Exp Rheumatol 2019, 37 (6): 0937-0945
<i>Mohamed 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie uwzględniające badania II fazy przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników, w których analizowano dawkę UPA niezgodną z zarejestrowaną (6, 12 oraz 24 mg UPA podawane 2 razy na dobę)	Mohamed M.E.F., Camp H.S., Jiang P. i in., <i>Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-494, a Novel Selective JAK 1 Inhibitor, in Healthy Volunteers and Subjects with Rheumatoid Arthritis</i> , Clinical Pharmacokinetics 2016, 55 (12): 1547-1558
<i>Moreland 1999</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym interwencje i komparator stosowano w monoterapii	Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W. i in., <i>Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial</i> , Annals of Internal Medicine 1999, 130 (6): 478-486
<i>NEO-RACo (Kuusalo 2015)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania NEO-RACo, wykluczonego z analizy z powodu populacji (chorzy nieleczeni uprzednio LMPCh)	Kuusalo L., Puolakka K., Kautiainen H. i in., <i>Impact of physicians adherence to treat-to-target strategy on outcomes in early rheumatoid arthritis in the NEO-RACo trial</i> , Scandinavian Journal of Rheumatology 2015, 44 (6): 449-455
<i>NEO-RACo (Kuusalo 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania NEO-RACo, wykluczonego z analizy z powodu populacji (chorzy nieleczeni uprzednio LMPCh)	Kuusalo L., Puolakka K., Kautiainen H. i in., <i>High burden of adverse events is associated with reduced remission rates in early rheumatoid arthritis</i> , Clinical rheumatology 2018, 37 (6): 1689-1694

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
NEO-RACo (Leirisalo-Repo 2013)	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy we wczesnej postaci RZS, nieleczeni uprzednio LMPCh	Leirisalo-Repo M., Kautiainen H., Laasonen L. i in., <i>Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study)</i> , Ann Rheum Dis 2013, 72: 851-857
NEO-RACo (Rantalaiho 2014)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania NEO-RACo, wykluczonego z analizy z powodu populacji (chorzy nieleczeni uprzednio LMPCh)	Rantalaiho V., Kautiainen H., Korpela M. i in., <i>Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial</i> , Ann Rheum Dis 2014, 73: 1954-1961
Norman 2014	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Norman P., <i>Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis</i> , Expert Opinion on Investigational Drugs 2014, 23 (8): 1067-1077
OPERA (Axelsen 2015)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania OPERA, które zostało wykluczone z analizy z powodu populacji (chorzy z wczesną postacią RZS, nieleczeni uprzednio LMPCh)	Axelsen M.B., Eshed I., Horslev-Petersen K., Stengaard-Pedersen K. i in., <i>A treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone with or without adalimumab effectively reduces MRI synovitis, osteitis and tenosynovitis and halts structural damage progression in early rheumatoid arthritis: Results from the OPERA randomised controlled trial</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2015, 74 (5): 867-875
OPERA (Horslev-Petersen 2013)	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy z wczesną postacią RZS nieleczeni uprzednio LMPCh i nie stosujący wcześniej terapii sterydowej	Hørslev-Petersen K., Hetland M.L., Junker P. i in., <i>Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial</i> , Ann Rheum Dis 2014, 73: 654-61
OPERA (Ørnbjerg 2017)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania OPERA, które zostało wykluczone z analizy z powodu populacji (chorzy z wczesną postacią RZS, nieleczeni uprzednio LMPCh)	Ørnbjerg L.M., Østergaard M., Jensen T. i in., <i>Hand bone loss in early rheumatoid arthritis during a methotrexate-based treat-to-target strategy with or without adalimumab-</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>a substudy of the optimized treatment algorithm in early RA (OPERA) trial</i> , Clin Rheumatol 2017, 36 (4): 781-789
OPTIMA (Kavanaugh 2013)	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy z wczesną postacią RZS, niepoddani uprzednio terapii MTX	Kavanaugh A., Fleischmann R.M., Emery P. i in., <i>Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-Week results from the randomised, controlled OPTIMA study</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2013, 72 (1): 64-71
OPTIMA (Smolen 2014)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania OPTIMA, wykluczonego z analizy z powodu populacji (chorzy z wczesną postacią RZS, niepoddani uprzednio terapii MTX)	Smolen J.S., Emery P., Fleischmann R. i in., <i>Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: The randomised controlled OPTIMA trial</i> , The Lancet 2014, 383 (9914): 321-332
OPTIMA (Smolen 2014)_errata	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania wykluczonego z analizy	Smolen J.S., Emery P., Fleischmann R. i in., <i>Erratum: Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial</i> The Lancet 2014, 383 (9914): 308
OPTION (Garnero 2010)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania OPTION, dotycząca podbadania, w którym analizowano markery biochemiczne	Garnero P., Thompson E., Woodworth T. i in., <i>Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: Results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone</i> , Arthritis and Rheumatism 2010, 62 (1): 33-43
OPTION (Ramos-Remus 2008)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania OPTION. Brak dodatkowych danych do uwzględnienia w NMA	Ramos-Remus C., Muriel-Vizcaino R., <i>The OPTION trial: Inhibition of the interleukin-6 receptor with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis</i> , Future Rheumatology 2008, 3 (5): 429-434

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ORAL Scan (Fleischmann 2017a)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ORAL Scan zawierająca wyniki w podgrupach ze względu na dawkę MTX	Fleischmann R., Mease P., Schwartzman S. i in., <i>Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group</i> , Clinical Rheumatology 2017, 36 (1): 15-24
ORAL Scan (van der Heijde 2019)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ORAL Scan, w której przedstawiono wyniki dla 12 i 24 miesięcy	van der Heijde D., Strand V., Keystone E. i in., <i>Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four-Month, Phase III Study</i> , Arthritis and Rheumatology 2019, 71 (6): 878-891
ORAL Standard (Genovese 2016)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ORAL Standard, w której przedstawiono niezaślepiene wyniki dla chorych, u których dokonano zmiany terapii z ADA na TOF	Genovese M.C., van Vollenhoven R.F., Wilkinson B. i in., <i>Switching from adalimumab to tofacitinib in the treatment of patients with rheumatoid arthritis</i> , Arthritis Research and Therapy 2016, 18 (1): 145
ORAL Standard (Strand 2016)	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT dotyczące oceny jakości życia	Strand V., van Vollenhoven R.F., Lee E.B. i in., <i>Tofacitinib or adalimumab versus placebo: Patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis</i> , Rheumatology 2016, 55 (6): 1031-1041
ORAL Start (Strand 2016a)	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT dotyczące oceny jakości życia	Strand V., Lee E.B., Fleischmann R. i in., <i>Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial</i> , RMD Open 2016, 2 (2): e000308
ORAL Step (Strand 2015)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ORAL, w której dokonano oceny jakości życia chorych	Strand V., Burmester G.R., Zerbini C.A.F. i in., <i>Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: Patient-reported outcomes from a phase III trial</i> , Arthritis Care and Research 2015, 67 (4): 475-483
ORAL Sync (Li 2018a)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ORAL Sync, w której przedstawiono wyniki dotyczące oceny jakości życia	Li Z., An Y., Su H. i in., <i>Tofacitinib with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in Chinese patients with rheumatoid arthritis: Patient-reported outcomes from a Phase 3 randomized controlled trial</i> , International Journal of Rheumatic Diseases 2018, 21 (2): 402-414
ORAL Sync (Strand 2017)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania ORAL Sync, w której	Strand V., Kremer J.M., Gruben D. i in., <i>Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przedstawiono wyniki dotyczące oceny jakości życia	<i>Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial</i> , Arthritis Care and Research 2017, 69 (4): 592-598
<i>ORBIT (Porter 2016)</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane otwarte dotyczące porównania RTX względem inhibitora TNF	Porter D., van Melckebeke J., Dale J. i in., <i>Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial</i> , The Lancet 2016, 388 (10041): 239-247
<i>Orme 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Orme M.E., MacGilchrist K.S., Mitchell S. i in., <i>Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: Analysis of American college of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70</i> , Biologics: Targets and Therapy 2012, 6: 429-464
<i>Ostergaard 2011</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy nieleczeni uprzednio MTX	Ostergaard M., Emery P., Conaghan P.G. i in., <i>Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: A magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients</i> , Arthritis and Rheumatism 2011, 63 (12): 3712-3722
<i>PREMIER (Breedveld 2006)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy z wczesną postacią RZS, niepoddani uprzednio terapii MTX	Breedveld F., Weisman M., Kavanaugh A. i in., <i>The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus ethotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment</i> , Arthritis Rheum. 2006, 54 (1): 26-37
<i>PREMIER (Landewe 2015)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania PREMIER, w którym uczestniczyli chorzy uprzednio niepoddani terapii MTX	Landewe R., Smolen J.S., Florentinus S. i in., <i>Existing joint erosions increase the risk of joint space narrowing independently of clinical synovitis in patients with early rheumatoid arthritis</i> , Arthritis

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Research and Therapy 2015, 17 (1): 133
PRESERVE (Pavelka 2014a)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania PRESERVE, wykluczonego z analizy z powodu niewłaściwej metodyki	Pavelka K., Burgos-Vargas R., Miranda P. i in., <i>Etanercept in moderate rheumatoid arthritis: PRESERVE study results from central/eastern Europe, Latin America and Asia</i> , International Journal of Clinical Rheumatology 2014, 9 (5): 415-430
PRESERVE (Smolen 2013a)	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w którym pierwszym etapem była faza otwarta badania, podczas której wszyscy chorzy otrzymywali ETA+MTX przez 36 tygodni. Po tym okresie następowała randomizacja do 3 grup: ETA+MTX (wysoka i niska dawka ETA) oraz PLC+MTX. Wyniki skuteczności przedstawiono dla 36 tygodni z okresu otwartego oraz dla 88 tygodni z okresu podwójnie zaślepionego	Smolen J.S., Nash P., Durez P. i in., <i>Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial</i> , Lancet 2013, 381(9870): 918-929
PRESERVE, PRIZE, and Treat-to-Target (T2T) (Tanaka 2019)	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki post-hoc na podstawie badań PRESERVE, PRIZE i T2T (wszystkie badania były przeprowadzone w schemacie: faza niezaślepiena, w której stosowano ETA a następnie randomizacja i faza zaślepiena badania)	Tanaka Y., Smolen J.S., Jones H. i in., <i>The effect of deep or sustained remission on maintenance or withdrawal of etanercept in patients with rheumatoid arthritis</i> , Arthritis Research and Therapy 2019, 21 (1): 164
Quinn 2005	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, w którym porównano INF+MTX względem PLC+MTX w grupach liczących po 10 chorych	Quinn M.A., Conaghan P.G., O'Connor P.J. i in., <i>Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal</i> , Arthritis & Rheumatism 2005, 52 (1): 27-35
Quinn 2005 (Haugeberg 2011)	Niewłaściwa metodyka	Errata do publikacji Haugeberg 2009 nie dotycząca korekt w wynikach	Haugeberg G., Conaghan P.G., Quinn M., <i>Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: Infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2011, 70 (8): 1519
Quinn 2005 (Haugeberg 2009)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania Quinn 2005, która została wykluczona z analizy ze względu	Haugeberg G., Conaghan P.G., Quinn M. i in., <i>Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: Infliximab and methotrexate</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja	
		na populację (w każdej z grup uczestniczyło tylko po 10 chorych)	<i>compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2009, 68 (12): 1898-1901	
RA-BEACON (Genovese 2018a)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RA-BEACON	Genovese M.C., Kremer J.M., Kartman C.E. i in., <i>Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis</i> , Rheumatology 2018, 57 (5): 900-908	
RA-BEACON (Smolen 2017)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RA-BEACON, w której przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia	Smolen J.S., Kremer J.M., Gaich C.L. i in., <i>Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON)</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2017, 76 (4): 694-700	
RA-BEAM (Keystone 2017)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RA-BEAM zawierająca wyniki dotyczące jakości życia	Keystone E.C., Taylor P.C., Tanaka Y. i in., <i>Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: Secondary analyses from the RA-BEAM study</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2017, 76 (11): 1853-1861	
RA-BEAM (Michaud 2019)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RA-BEAM zawierająca wyniki dotyczące jakości życia i oceny produktywności w pracy	Michaud K., Pope J.E., Emery P. i in., <i>Relative Impact of Pain and Fatigue on Work Productivity in Patients with Rheumatoid Arthritis from the RA-BEAM Baricitinib Trial</i> , Rheumatology and Therapy 2019, 6 (3): 409-419	
RA-BEAM (Taylor 2019)	Niewłaściwa metodyka	Zdarzenie	Brak zdarzenia	Suma
RA-BEAM i RA-BEYOND (Tanaka 2019b)	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników badań RA-BEAM i RA-BEYOND	Tanaka Y., Fautrel B., Keystone E.C. i in., <i>Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to non-response and/or study design: Phase III data in patients with rheumatoid arthritis</i> Annals of the Rheumatic Diseases 2019, 78 (7): e214529	
RA-BEAM i RA-BUILD (van Vollenhoven 2018)	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników badań RA-BEAM i RA-BUILD	van Vollenhoven R., Helt C., Arora V. i in., <i>Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients Receiving Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs or Corticosteroids</i> , Rheumatology and Therapy 2018, 5 (2): 525-536	

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>RA-BEGIN (Fleischmann 2017b)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, do którego włączano chorych nieleczonych MTX lub leczonych MTX w bardzo małym zakresie	Fleischmann R., Schiff M., van der Heijde D. i in., <i>Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment</i> Arthritis & rheumatology 2017, 69 (3): 506-517
<i>RA-BEGIN (van der Heijde 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RA-BEGIN wykluczonego z powodu niewłaściwej populacji	van der Heijde D., Durez P., Schett G. i in., <i>Structural damage progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate, baricitinib, or baricitinib plus methotrexate based on clinical response in the phase 3 RA-BEGIN study</i> , Clinical rheumatology 2018, 37 (9): 2381-2390
<i>RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD i RA-BEACON (Tanaka 2018a)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników badań RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD i RA-BEACON	Tanaka Y., Atsumi T., Amano K. i in., <i>Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials</i> , Modern rheumatology 2018, 28 (4): 583-591
<i>RA-BEYOND (Van Der Heijde 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca długookresowej kontynuacji badania RA-BUILD	Van Der Heijde D., Dougados M., Chen Y.C. i in., <i>Effects of baricitinib on radiographic progression of structural joint damage at 1 year in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional synthetic Disease-Modifying antirheumatic drugs</i> , Rheumatoid arthritis 2018, 4 (1): e000662
<i>RA-BUILD (Emery 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RA-BUILD, w której oceniano jakość życia	Emery P., Blanco R., Maldonado Cocco J. i in., <i>Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis</i> , RMD Open 2017, 3 (1): e000410.
<i>RACAT (O'Dell 2013)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT, w którym porównywano ETA+MTX względem PLC+MTX+SSZ+hydroksychlorochina	O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. New England Journal of Medicine. 2013;369(4):307-18.
<i>RADIATE (Juhl 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RADIATE, w której nie oceniano punktów końcowych założonych w NMA	Juhl P., Thudium C.S., Gudmann N.S. i in., <i>IL-6 receptor inhibition modulates type III collagen and C-reactive protein degradation in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy: analysis of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>connective tissue turnover in the tocilizumab RADIATE study</i> , Clin Exp Rheumatol. 2018, 36 (4): 568-574
RADIATE (Karsdal 2012)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RADIATE, w której przedstawiono wyniki dotyczące biomarkerów (inne niż założone w NMA)	Karsdal M.A., Schett G., Emery P. i in., <i>IL-6 Receptor Inhibition Positively Modulates Bone Balance in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: Biochemical Marker Analysis of Bone Metabolism in the Tocilizumab RADIATE Study (NCT00106522)</i> , Seminars in Arthritis and Rheumatism 2012, 42 (2): 131-139
RADIATE (Strand 2012)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RADIATE, w której oceniano jakość życia	Strand V., Burmester G.R., Ogale S. i in., <i>Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomized controlled radiate study</i> , Rheumatology 2012, 51 (10): 1860-1869
RAPID 1 (Berenbaum 2018)	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc wyników badania RAPID-1	Berenbaum F., Pham T., Claudepierre P. i in., <i>Early non-response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis predicts treatment failure at one year. Data from a randomised phase III clinical trial</i> , Joint Bone Spine 2018, 85 (1): 59-64
RAPID 1 (Keystone 2011)	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc wyników badania RAPID-1	Keystone E.C., Curtis J.R., Fleischmann R.M. i in., <i>Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: Post-hoc analysis of a randomized controlled trial</i> , Journal of Rheumatology 2011, 38 (6): 990-996
RAPID 1 (Pincus 2011)	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc wyników badania RAPID-2	Pincus T., Furer V., Keystone E. i in., <i>RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) severity categories and response criteria: similar results to DAS28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) in the RAPID 1 (Rheumatoid Arthritis Prevention of Structural Damage) clinical trial of certolizumab pegol</i> , Arthritis care & research 2011, 63 (8): 1142-1149

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
RAPID 1 (Strand 2009)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RAPID 1, w której oceniano jakość życia, nasilenie objawów bólowych i zmęczenie	Strand V., Mease P., Burmester G.R. i in., <i>Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: Results from the RAPID 1 randomized controlled trial</i> , Arthritis Research and Therapy 2009, 11 (6): R170
RAPID 1 (Van Vollenhoven 2011a)	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc wyników badania RAPID-1	van Vollenhoven R.F., Felson D., Strand V. i in., <i>American College of Rheumatology hybrid analysis of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: data from a 52-week phase III trial</i> , Arthritis Care Res 2011, 63 (1): 128-34
RAPID 1 i RAPID 2 (Kavanaugh 2009)	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki badań RAPID 1 i RAPID 2 uwzględnione w raporcie z publikacji pierwotnych	Kavanaugh A., Smolen J.S., Emery P. i in., <i>Effect of certolizumab pegol with methotrexate on home and work place productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis</i> , Arthritis Care and Research 2009, 61 (11): 1592-1600
RAPID 2 (Strand 2011)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja dotycząca oceny jakości życia	Strand V., Smolen J.S., Van Vollenhoven R.F. i in., <i>Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: Analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2011, 70 (6): 996-1002
RAPID 2 OLE (Smolen 2015a)	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki długookresowej kontynuacji badania RAPID 2	Smolen J.S., van Vollenhoven R., Kavanaugh A. i in., <i>Certolizumab pegol plus methotrexate 5-year results from the rheumatoid arthritis prevention of structural damage (RAPID) 2 randomized controlled trial and long-term extension in rheumatoid arthritis patients</i> , Arthritis research & therapy 2015, 17: 245
RA-SCORE (Peterfy 2016)	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównywano RTX+MTX względem PLC+MTX w populacji chorych nieleczonych uprzednio bLMPCh, podczas gdy w Programie lekowym terapia RTX jest możliwa dopiero w przypadku wcześniejszego leczenia 1, 2 lub 3 inhibitorami TNF lub TOC lub TOF lub BAR	Peterfy C., Emery P., Tak P.P. i in., <i>MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2016, 75 (1): 170-177

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Rau 2004</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym ADA stosowano w dawce niezgodnej z zalecaną, tj. 1mg/kg	Rau R., Simianer S., Van Riel P.L.C.M. i in., <i>Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate</i> , Scandinavian Journal of Rheumatology 2004, 33 (3): 145-153
<i>REALISTIC (Pope 2015)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania REALISTIC, w której przedstawiono dane dotyczące korelacji pomiędzy wynikami klinicznymi a aktywnością choroby	Pope J., Bingham C.O., Fleischmann R.M. i in., <i>Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis and correlation with clinical measures of disease activity</i> , Arthritis Research and Therapy 2015, 17: 343
<i>REALISTIC (Weinblatt 2015)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania REALISTIC, zawierająca wyniki dla otwartej długookresowej kontynuacji badania	Weinblatt M.E., Fleischmann R., van Vollenhoven R.F. i in., <i>Twenty-eight-week results from the REALISTIC phase IIIb randomized trial: efficacy, safety and predictability of response to certolizumab pegol in a diverse rheumatoid arthritis population</i> , Arthritis Res Ther. 2015, 15 (17): 325
<i>RED SEA (Jobanputra 2012)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT dotyczące porównania ADA+MTX względem ETA+MTX, w którym nie zastosowano zaślepienia (badano hipotezę <i>non-inferiority</i>)	Jobanputra P., Maggs F., Deeming A. i in., <i>A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years</i> , BMJ Open 2012, 2 (6): e001395
<i>REFLEX (Cohen 2006)</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące porównania RTX+ksLMPCh względem PLC+ksLMPCh	Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. i in., <i>Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks</i> , Arthritis and Rheumatism 2006, 54 (9): 2793-2806
<i>REFLEX (Cohen 2010)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc do badania REFLEX	Cohen S.B., Keystone E., Genovese M.C. i in., <i>Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2010, 69 (6): 1158-1161
<i>REFLEX (Keystone 2008a)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania REFLEX zawierająca wyniki dotyczące jakości życia	Keystone E., Burmester G.R., Furie R. i in., <i>Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy</i> , Arthritis Care and Research 2008, 59 (6): 785-793
<i>REFLEX (Keystone 2009a)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania REFLEX (brak dodatkowych wyników do uwzględnienia w NMA)	Keystone E., Emery P., Peterfy C.G. i in., <i>Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2009, 68 (2): 216-221
<i>REFLEX (Keystone 2012)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania REFLEX (brak dodatkowych wyników do uwzględnienia w NMA)	Keystone E.C., Cohen S.B., Emery P. i in., <i>Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX study</i> , Journal of rheumatology 2012, 39 (12): 2238-2246
<i>RISING (Takeuchi 2009)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, w którym pierwszą fazę stanowił okres otwarty (wszyscy chorzy otrzymywali INF), po którym następowała randomizacja do terapii do 3 różnych dawek INF	Takeuchi T., Miyasaka N., Inoue K. i in., <i>Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study</i> , Mod Rheumatol 2009, 19: 478-87
<i>RISING (Takeuchi 2011)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RISING, które wykluczoo z analizy z powodu nieprawidłowej metodyki	Takeuchi T., Miyasaka N., Tatsuki Y. i in., <i>Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2011, 70 (7): 1208-1215
<i>RISING (Takeuchi 2012)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RISING, które wykluczoo z analizy z powodu nieprawidłowej metodyki	Takeuchi T., Miyasaka N., Tatsuki Y. i in., <i>Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study</i> , Ann Rheum Dis. 2012, 71 (9): 1583-5
<i>ROC (Gottenberg 2016)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, niezaślepienie dotyczące porównania leku z grupy inhibitorów TNF względem leku z grupy leków innych niż inhibitor TNF u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie terapii lekiem z grupy inhibitorów TNF	Gottenberg J.E., Brocq O., Perdriger A. i in., <i>Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial</i> , JAMA - journal of the american medical association 2016, 316 (11): 1172-1180
<i>SATORI (Nishimoto 2009)</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównywano TOC+PLC	Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. i in., <i>Study of active controlled tocilizumab monotherapy</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		względem PLC+MTX (praktycznie TOC w monoterapii vs MTX)	<i>for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy</i> , Modern rheumatology 2009, 19 (1): 12-19
SATORI (Nishimoto 2010)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania SATORI wykluczonego z analizy z powodu nieprawidłowej interwencji	Nishimoto N., Takagi N., <i>Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24-week treatment with tocilizumab: Subanalysis of the SATORI study</i> , Modern Rheumatology 2010, 20 (6): 539-547
Scheiman-Elazary 2016	Niewłaściwa metodyka	Opracowani wtórne	Scheiman-Elazary A., Duan L., Shourt C. i in., <i>The rate of adherence to antiarthritis medications and associated factors among patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature review and metaanalysis</i> , Journal of Rheumatology 2016, 43 (3): 512-523
Schoels 2012	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Schoels M., Aletaha D., Smolen J.S. i in., <i>Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2012, 71 (8): 1303-1308
SELECT-MONOTHERAPY (Smolen 2019)	Niewłaściwa interwencja	Interwencja stosowana w monoterapii	Smolen J.S., Pangan A.L., Emery P. i in., <i>Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study</i> , The Lancet 2019, 393 (10188): 2303-2311
SELECT-MONOTHERAPY (Smolen 2019)_errata	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania SELECT-MONOTHERAPY	Smolen J.S., Pangan A.L., Emery P. i in., <i>Erratum: Department of Error (The Lancet (2019) 393(10188) (2303-2311), (S0140673619304192), (10.1016/S0140-6736(19)30419-2))</i> , The Lancet 2019, 393 (10191): 2590
SERENE (Emery 2010)	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównywano RTX+MTX względem PLC+MTX w populacji chorych nieleczonych uprzednio	Emery P., Deodhar A., Rigby W.F., <i>Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: A randomised, placebo-controlled trial</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		bLMPCh, podczas gdy w Programie lekowym terapia RTX jest możliwa dopiero w przypadku wcześniejszego leczenia 1, 2 lub 3 inhibitorami TNF lub TOC lub TOF lub BAR	<i>in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)) (Annals of the Rheumatic Diseases (2010) 69, (1629-1635)), Annals of the Rheumatic Diseases 2011, 70 (8): 1519</i>
SERENE (Khan 2011)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania SERENE (brak dodatkowych wyników, które mogłyby zostać uwzględnione w NMA)	Khan A., Scott D., <i>Rituximab after methotrexate failure in rheumatoid arthritis: evaluation of the SERENE trial</i> , Expert Opin Biol Ther. 2011, 11 (11): 1515-1518
Serhal 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Serhal L., Edwards C.J. <i>Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis</i> , Expert Review of Clinical Immunology 2019, 15 (1): 13-25
Simpson 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Simpson E.L., Ren S., Hock E.S. i in., <i>Rheumatoid arthritis treated with 6-months of first-line biologic or biosimilar therapy: An updated systematic review and network meta-analysis</i> , International Journal of Technology Assessment in Health Care 2019, 35 (1): 36-44
Singh 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Singh S., Fumery M., Singh A.G. i in., <i>Comparative Risk of Cardiovascular Events with Biologic and Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis</i> , Arthritis Care Res (Hoboken) 2019, [w druku]
Strand 2006	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące porównania RTX+LMPCh względem PLC+LMPCh	Strand V., Balbir-Gurman A., Pavelka K. i in., <i>Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: Improvements in physical function over 2 years</i> , Rheumatology 2006, 45 (12): 1505-1513
SUMMACTA (Burmester 2013)	Niewłaściwa metodyka	Badanie spełniające kryteria włączenia do analizy. Wykluczone z NMA z powodu braku wspólnej grupy kontrolnej dla ramion TOC	Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			study). <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2014 January;73(1):69-74
<i>SUNRISE (Mease 2010)</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym po okresie otwartym, w którym chorzy przyjmowali RTX+MTX nastąpiła randomizacja do okresu podwójnie zaślepionego do grup RTX+MTX lub PLC+MTX	Mease P.J., Cohen S., Gaylis N.B. i in., <i>Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial</i> , <i>Journal of rheumatology</i> 2010, 37 (5): 917-927
<i>Swefot (van Vollenhoven 2012)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, w którym wszyscy zakwalifikowani chorzy zostali poddani terapii MTX przez 3 m-ce a następnie u chorych z niepowodzeniem leczenia zastosowano albo dodatkowy ksLMPCh albo INF	van Vollenhoven R.F., Geborek P., Forslind K. i in., <i>Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial</i> <i>Lancet</i> 2012, 379 (9827): 1712-20
<i>SWITCH (Brown 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT bez zaślepienia (hipoteza badawcza: <i>non-inferiority</i>) i analiza kosztów efektywności dla porównania inhibitora TNF, RTX i abataceptu	Brown S., Everett C.C., Naraghi K. i in., <i>Alternative tumour necrosis factor inhibitors (TNFi) or abatacept or rituximab following failure of initial TNFi in rheumatoid arthritis: The SWITCH RCT</i> , <i>Health Technology Assessment</i> 2018, 22 (34): 1-280
<i>Tanaka 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym chorzy stosowali TOC w monoterapii	Tanaka Y., Takeuchi T., Yamanaka H. i in., <i>Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study</i> , <i>Modern rheumatology</i> 2015, 25 (4): 514-521
<i>Tanaka 2016a</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT dotyczące porównania BAR+MTX względem PLC+MTX, w którym średni początkowy DAS28 wynosił poniżej 5,1	Tanaka Y., Emoto K., Cai Z. i in., <i>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</i> , <i>Journal of Rheumatology</i> 2016, 43 (3): 504-511
<i>Tanaka 2016a_errata</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania wykluczonego z analizy	Tanaka Y., Emoto K., Cai Z. i in., <i>Erratum: 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 (Journal of Rheumatology May 2016 43(5): (998))</i> , <i>Journal of Rheumatology</i> 2016, 43 (5): 998
<i>Tanaka 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania Tanaka 2016a wykluczonego z analizy	Tanaka Y., Ishii T., Cai Z. i in., <i>Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>rheumatoid arthritis: A 52-week, randomized, single-blind, extension study</i> , Modern Rheumatology 2018, 28 (1): 20-29
<i>Tanaka 2019a</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównano peficytylib względem PLC (grupy zaślepione) oraz ETA (grupa niez zaślepiona)	Tanaka Y., Takeuchi T., Tanaka S. i in., <i>Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3)</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 2019, 78 (10): 1320-1332
<i>Tank 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Tank N.D., Karelia B.N., Vegada B.N., <i>Biological Response Modifiers in Rheumatoid Arthritis: Systematic Review and Meta-analysis of Safety</i> , J Pharmacol Pharmacother 2017, 8 (3): 92-105
<i>Tarp 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Tarp S., Jorgensen T.S., Furst D.E. i in., <i>Added value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis of randomised trials</i> , Seminars in Arthritis and Rheumatism 2019, 48 (6): 958-966
<i>Taylor 2004</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym porównywano INF+MTX względem PLC+MTX - dawkowanie INF niezgodne z zalecanym w ChPL	Taylor P.C., Steuer A., Gruber J. i in., <i>Comparison of Ultrasonographic Assessment of Synovitis and Joint Vascularity With Radiographic Evaluation in a Randomized, Placebo-Controlled Study of Infliximab Therapy in Early Rheumatoid Arthritis</i> , Arthritis and Rheumatism 2004, 50 (4): 1107-1116
<i>Taylor 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Taylor 2004</i> , które zostało wykluczone z analizy z powodu nieprawidłowej dawki INF	Taylor P.C., Steuer A., Gruber J. i in., <i>Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis</i> , Arthritis and Rheumatism 2006, 54 (1): 47-53
<i>Taylor 2011</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące porównania GOL+MTX względem PLC+MTX, w którym dawka GOL nie była zgodna z zalecaną w ChPL	Taylor P.C., Ritchlin C., Mendelsohn A. i in., <i>Maintenance of efficacy and safety with subcutaneous golimumab among patients with active rheumatoid arthritis who previously received intravenous golimumab</i> , Journal of Rheumatology 2011, 38 (12): 2572-2580

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>TEAR (Moreland 2012)</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy przyjmujący następujące schematy leczenia: natychmiastowy MTX+ETA, natychmiastowa potrójna terapia złożona z MTX, SSZ i hydroksychlorochiny, zmiana z MTX na MTX+ETA oraz zmiana z MTX na potrójną terapię	Moreland L.W., O'Dell J.R., Paulus H.E. i in., <i>A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial</i> , <i>Arthritis and rheumatism</i> 2012, 64 (9): 2824-2835
<i>U-Act-Early (Teitsma 2017)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy z wczesną postacią RZS, nieleczeni uprzednio LMPCh	Teitsma X.M., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J. i in., <i>Patient-reported outcomes in newly diagnosed early rheumatoid arthritis patients treated to target with a tocilizumab- or methotrexate-based strategy</i> , <i>Rheumatology</i> 2017, 56 (12): 2179-2189
<i>van de Putte 2003</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym ADA i PLC były stosowane w monoterapii	van de Putte L.B., Rau R., Breedveld F.C. i in., <i>Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study</i> , <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2003, 62 (12): 1168-1177
<i>Verbruggen 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące choroby zwyrodnieniowej stawów ręki	Verbruggen G., Wittoek R., Vander Cruyssen B. i in., <i>Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: A double blind, randomised trial on structure modification</i> , <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2012, 71 (6): 891-898
<i>Wallenstein 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne wyników badań <i>Kremer 2012</i> i <i>Fleischmann 2012</i>	Wallenstein G.V., Kanik K.S., Wilkinson B. i in., <i>Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: Results of two Phase 2 randomised controlled trials</i> , <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 2016, 34 (3): 430-442
<i>Weinblatt 1999 (Bankhurst 1999)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania Weinblatt 1999. Brak dodatkowych danych do wykorzystania w NMA	Bankhurst A.D., <i>Etanercept and methotrexate combination therapy</i> , <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 1999, 17 (6 Suppl 18): S69-72
<i>Weinblatt 2015a</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym głównym celem było porównanie klazakizumabu względem PLC a dodatkowo w badaniu funkcjonowała aktywna grupa ADA. Badanie nie miało odpowiedniej	Weinblatt M.E., Mease P., Mysler E. i in., <i>The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		mocy statystycznej do oceny porównania KLA względem ADA	<i>multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study, Arthritis Rheumatol 2015, 67 (10): 2591-600</i>
<i>Weisman 2003</i>	Niewłaściwa metodyka	Pilotażowe badanie randomizowane I fazy, którego celem było porównanie różnych dawek ADA+MTX względem PLC+MTX (w każdej z grup chorzy przyjęli tylko po 2 określone dawki leku)	Weisman M.H., Moreland L.W., Furst D.E. i in., <i>Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: A pilot study</i> , Clinical Therapeutics 2003, 25 (6): 1700-1721
<i>Zhang 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT dotyczące porównania INF+MTX względem PLC+MTX, w którym wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni	Zhang F.C., Hou Y., Huang F. i in., <i>Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A preliminary study from China</i> , APLAR Journal of Rheumatology 2006, 9 (2): 127-130

11.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 77.
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 78.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie

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

przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

Tabela 79.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 80.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 81.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

11.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 84.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4-6
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 11.2
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, rozdziały 3.4, 3.5 i 11.9
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
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, rozdziały 3.6.2 oraz 11.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdziały 3.6.2 oraz 11.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdziały 3.6.2 oraz 11.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdziały 3.6.2 oraz 11.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem 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)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdziały 3.6.2 oraz 11.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdziały 3.6.2 oraz 11.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdziały 3.6.2 oraz 11.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdziały 3.6.2 oraz 11.6
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 4-6
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. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 7

12. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	26
Tabela 2 Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019, Fleischmann 2019a)</i>	36
Tabela 3. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA.....	50
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do metaanalizy sieciowej	67
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>SELECT-COMPARE</i> wg Cochrane	74
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane	77
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	84
Tabela 8. Interwencje uwzględnione w NMA w zależności od linii leczenia	89
Tabela 9. Częstość występowania odpowiedzi ACR.....	93
Tabela 10. Częstość występowania remisji i niskiej aktywności choroby	95
Tabela 11. Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych	98
Tabela 12. Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych	99
Tabela 13. Zmiana wskaźników dotyczących oceny stawów względem wartości początkowych	100
Tabela 14. Zmiana poziomu wskaźników ostrej fazy względem wartości początkowych.....	101

Tabela 15. Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych	102
Tabela 16. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy wskaźnika HAQ-DI...	103
Tabela 17. Zmiana wyniku w skali SF-36 (PCS) względem wartości początkowych....	104
Tabela 18. Zmiana wyniku w skali oceny nasilenia zmęczenia FACIT-F względem wartości początkowych.....	105
Tabela 19. Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych	105
Tabela 20. Czas trwania porannej sztywności stawów względem wartości początkowych	106
Tabela 21. Częstość występowania braku progresji radiologicznej	107
Tabela 22. Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych.....	107
Tabela 23. Częstość występowania zgonów*	110
Tabela 24. Częstość występowania zgonów z uwzględnieniem ekspozycji na lek.....	110
Tabela 25. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych*.....	111
Tabela 26. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia z uwzględnieniem ekspozycji na lek	112
Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych*.....	113
Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	116
Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia z uwzględnieniem ekspozycji na lek.....	118
Tabela 30. Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości początkowych*	120

Tabela 31. Częstość występowania pogorszenia stopnia ciężkości parametrów laboratoryjnych (stopień 3 lub 4) w czasie 26 tygodni (dane zbierane do momentu rozpoczęcia terapii ratunkowej).....	122
Tabela 32. Wyniki badań laboratoryjnych.....	125
Tabela 33. Dane wejściowe do NMA dla ACR 20 w czasie 3 miesięcy (I linia leczenia)	127
Tabela 34. Dane wejściowe do NMA dla ACR 20 w czasie 6 miesięcy (I linia leczenia)	129
Tabela 35. Dane wejściowe do NMA dla ACR 50 w czasie 3 miesięcy (I linia leczenia)	131
Tabela 36. Dane wejściowe do NMA dla ACR 50 w czasie 6 miesięcy (I linia leczenia)	133
Tabela 37. Dane wejściowe do NMA dla ACR 70 w czasie 3 miesięcy (I linia leczenia)	135
Tabela 38. Dane wejściowe do NMA dla ACR 70 w czasie 6 miesięcy (I linia leczenia)	138
Tabela 39. Dane wejściowe do NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 3 miesięcy (I linia leczenia).....	140
Tabela 40. Dane wejściowe do NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 6 miesięcy (I linia leczenia).....	141
Tabela 41. Wyniki NMA dla ACR 20 w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)	143
Tabela 42. Wyniki NMA dla ACR 20 w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)	143
Tabela 43. Wyniki NMA dla ACR 50 w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)	144

Tabela 44. Wyniki NMA dla ACR 50 w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)	144
Tabela 45. Wyniki NMA dla ACR 70 w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)	145
Tabela 46. Wyniki NMA dla ACR 70 w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)	145
Tabela 47. Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)	146
Tabela 48. Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (I linia leczenia)	146
Tabela 49. Dane wejściowe do NMA dla ACR 20 w czasie 3 miesięcy (II linia leczenia)	147
Tabela 50. Dane wejściowe do NMA dla ACR 20 w czasie 6 miesięcy (II linia leczenia)	148
Tabela 51. Dane wejściowe do NMA dla ACR 50 w czasie 3 miesięcy (II linia leczenia)	149
Tabela 52. Dane wejściowe do NMA dla ACR 50 w czasie 6 miesięcy (II linia leczenia)	150
Tabela 53. Dane wejściowe do NMA dla ACR 70 w czasie 3 miesięcy (II linia leczenia)	151
Tabela 54. Dane wejściowe do NMA dla ACR 70 w czasie 6 miesięcy (II linia leczenia)	152
Tabela 55. Dane wejściowe do NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 3 miesięcy (II linia leczenia)	153
Tabela 56. Dane wejściowe do NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 6 miesięcy (II linia leczenia)	154

Tabela 57. Wyniki NMA dla ACR 20 w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)	155
Tabela 58. Wyniki NMA dla ACR 20 w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)	156
Tabela 59. Wyniki NMA dla ACR 50 w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)	156
Tabela 60. Wyniki NMA dla ACR 50 w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)	156
Tabela 61. Wyniki NMA dla ACR 70 w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)	157
Tabela 62. Wyniki NMA dla ACR 70 w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)	157
Tabela 63. Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 3 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)	157
Tabela 64. Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 6 miesięcy w postaci RR (95% CrI) (II linia leczenia)	158
Tabela 65. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Rinvoq™	165
Tabela 66. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacetynybem	170
Tabela 67. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla UPA w populacji docelowej	188
Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	191
Tabela 69. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	192

Tabela 70. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	194
Tabela 71. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	199
Tabela 72. Charakterystyka badań włączonych do NMA	209
Tabela 73. Zestawienie wyników skuteczności dla grupy chorych, u których dokonano zmiany terapii z ADA na UPA – ocena aktywności choroby na podstawie dychotomicznych punktów końcowych	318
Tabela 74. Zestawienie wyników skuteczności dla grupy chorych, u których dokonano zmiany terapii z ADA na UPA – ocena aktywności choroby i jakości życia chorych na podstawie ciągłych punktów końcowych (zmiana w stosunku do wartości początkowej w czasie randomizacji) .	319
Tabela 75. Charakterystyka badania <i>SELECT-MONOTHERAPY (Smolen 2019)</i>	320
Tabela 76. Przyczyny wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów	323
Tabela 77. Kryteria Cook	360
Tabela 78. Skala AMSTAR 2	360
Tabela 79. Ocena jakości danych wg skali Jadad	362
Tabela 80. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	362
Tabela 81. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	363
Tabela 82. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	365
Tabela 83. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	365
Tabela 84. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	366

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....31

14. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Rinvoq™ (upadacytylib) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem) – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2020
ChPL Rinvoq™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.12.2019 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 18.12.2019 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 18.12.2019 r.)
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 18.12.2019 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Ustawa o refundacji	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
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 18.12.2019 r.)
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2009;; 151: 264–269

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Aletaha 2012	Aletaha D., Martinez-Avila J., Kvien T.K. i in., Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. <i>Ann Rheum Dis</i> 2012; 71:1190–6
Anderson 2012	Anderson J., Caplan L., Yazdany J. i in., Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice, <i>Arthritis Care Res</i> 2012, 64 (5): 640-647
Behrens 2019	Behrens F., Koehm M., Schwaneck E.C., Use of a “critical difference” statistical criterion improves the predictive utility of the Health Assessment Questionnaire-Disability Index score in patients with rheumatoid arthritis, <i>Behrens et al. BMC Rheumatology</i> 2019;3:51
Braun 2007	Braun J., McHugh N., Singh A. i in., Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly, <i>Rheumatology</i> 2007, 46: 999–1004
Bruce 2005	Bruce B., Fries J.F., The Health Assessment Questionnaire (HAQ), <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2005, 23 (5 Suppl 39) : 14-8
CADTH 2018	CADTH, Common drug review, Clinical Review Report, Ixekizumab (Taltz), August 2018, 1-111
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 11.12.2019 r.)
Curtis 2015	Curtis J.R., Yang S., Chen L. i in., Determining the Minimally Important Difference in the Clinical Disease Activity Index for Improvement and Worsening in Early Rheumatoid Arthritis Patients, <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2015 Oct;67(10):1345-53
Symmons 2010	Symmons D.P.M., https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/010/851/original/St_rony_od_MpD_2011_10-5.pdf?1468572924 (data dostępu: 10.12.2019)
Dougados 2009	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, <i>Ann Rheum Dis</i> 2009, 68: 484-489
EMA 2017	EMA, Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis, 20 March 2015, 1-16
Emery 2015	Emery P., Kavanaugh A., Bao Y. i in., Comprehensive disease control (CDC): what does achieving CDC mean for patients with rheumatoid arthritis, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015 Dec;74(12):2165-74
Felson 1995	Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. i in., American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid, <i>Arthritis, Arthritis Rheum</i> 1995, 38: 727–35
Fransen 2005	Fransen J., van Riel P.L.C.M., The Disease Activity Score and the EULAR response criteria, <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2005, 23 (39): 93-99
Jura-Półtorak 2011	Jura-Półtorak A., Olczyk K., Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, <i>Journal of Laboratory Diagnostics</i> 2011, 47 (4): 431-438
Muszalik 2009	Muszalik M., Kędziora-Kornatowska K., Sury M. i in., Ocena funkcjonalna pacjentów w starszym wieku w odniesieniu do jakości życia w świetle kwestionariusza Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych, <i>Probl Hig Epidemiol</i> 2009; 90(4): 569-576
Pepys 2003	Pepys M.B., Hirschfield G.M., C-reactive protein: a critical update, <i>The Journal of Clinical Investigation</i> 2003, 111(12): 1805–12

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Prevoo 1995	Prevoo M.L.L., van 'T Hof M.A., Kuper H.H. i in., Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis, <i>Arthritis & Rheumatism</i> 1995, Vol. 38, No. 1, pp: 44-48
Salomon-Escoto 2011	Salomon-Escoto K.I., Gravallesse E.M., Kay J., Assessment of control of rheumatoid arthritis disease activity, <i>Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.</i> 2011, 25(4): 497-507
Sweeting 2004	Sweeting M.J., Sutton A.J., Lambert P.C., <i>What to add to nothing? Use of avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data.</i> <i>Statistics in medicine</i> 2004 (23) p. 1351-75
Turska 2009	Turska W., Skowron A., <i>Metodyka oceny jakości życia,</i> <i>Farm Pol</i> 2009, 65(8): 572-580
Ward 2015	Ward M.M., Guthrie L.C., Alba M.I., Clinically important changes in individual and composite measures of rheumatoid arthritis activity, <i>Ann Rheum Dis</i> 2015, 74: 1691-1696
Wells 2009	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 comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate, <i>Ann Rheum Dis</i> 2009, 68: 954-960
Przeglądy systematyczne	
Bechman 2019	Bechman K., Yates M., Norton S. i in., <i>Placebo Response in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials,</i> <i>J Rheumatol.</i> 2019 pii: jrheum.190008
Bechman 2019a	Bechman K., Subesinghe S., Norton S. i in., <i>A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis,</i> <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2019, 58 (10): 1755-1766
Jegatheeswaran 2019	Jegatheeswaran J., Turk M., Pope J.E. <i>Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: A systemic literature review,</i> <i>Immunotherapy</i> 2019, 11 (8): 737-754
Song 2019	Song G.G., Choi S.J., Lee Y.H. <i>Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials,</i> <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> 2019, 22 (8): 1563-1571
Song 2019a	Song G.G., Lee Y.H. <i>Comparative efficacy and safety of 15 and 30mg upadacitinib administered to patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials,</i> <i>Zeitschrift fur Rheumatologie</i> 2019,
Xie 2019	Xie W., Huang Y., Xiao S. i in., <i>Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials,</i> <i>Ann Rheum Dis</i> 2019, 78(8):1048-1054
Badania włączone do analizy – upadacetynybu (porównanie bezpośrednie i NMA)	
EMA 2019	EMA Assessment Report EMEA/H/C/004760/0000, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 15.01.2020r.)
SELECT-BEYOND (Genovese 2018)	Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B. i in., <i>Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial,</i> <i>The Lancet</i> 2018, 391 (10139): 2513-2524

Odwołanie	Opis bibliograficzny
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)	Fleischmann R., Pangan A.L., Song I.H. i in., <i>Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial</i> , <i>Arthritis and Rheumatology</i> 2019, 71 (11): 1788-1800
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejosa J.V. i in., <i>Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response</i> , <i>Ann Rheum Dis</i> 2019, 78(11):1454-1462
SELECT-NEXT (Burmester 2018)	Burmester G.R., Kremer J.M., Van den Bosch F. i in., <i>Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial</i> , <i>The Lancet</i> 2018, 391 (10139): 2503-2512
SELECT-SUNRISE (NCT02720523)	A Phase 2b/3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and Have an Inadequate Response to csDMARD; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02720523 oraz protokół do badania https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/23/NCT02720523/Prot_000.pdf (data dostępu: 15.01.2020r.)
Badania włączone do analizy – komparatory (NMA)	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
■	
■	
■	
■	
■	
■	
■	
■	
■	
■	
■	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ChPL Rinvoq™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.12.2019 r.)
FDA 2019	Highlights of prescribing information, RINVOQ™ (upadacitinib) extended-release tablets, for oral use, Initial U.S. Approval: 2019
WHO 2019	WHO UMC, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 15.01.2020r.)