



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

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:
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 27.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

W dniu 27.04.2021 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.9.2021.3.KO Pierwotnie analiza została zakończona 22.12.2020 r.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	23
2. Metodyka.....	23
3. Przegląd systematyczny	25
3.1. Źródła danych	25
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	26
3.3. Ocena jakości badań.....	26
3.4. Strategia wyszukiwania	27
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	28
3.6. Badania włączone	32
3.6.1. Opracowania wtórne	36
3.6.2. Badania pierwotne	37
3.6.3. Dodatkowe publikacje	62
3.7. Ocena homogeniczności.....	63
3.8. Ekstrakcja danych.....	87
3.9. Ocena jakości informacji	88
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	95
3.11. Ocena skuteczności BAR+csDMARD względem PLC+csDMARD w warunkach pierwszej linii leczenia.....	99

3.11.1. Odpowiedź na leczenie	101
3.11.2. Ocena progresji radiologicznej	148
3.11.3. Ocena uszkodzenia stawów na podstawie MRI.....	153
3.11.4. Ocena poziomu biomarkerów uszkodzenia stawów	156
3.11.5. Ocena natężenia bólu	157
3.11.6. Ocena porannej sztywności stawów.....	166
3.11.7. Ocena jakości życia	169
3.12. Ocena bezpieczeństwa BAR+csDMARD względem PLC+csDMARD w warunkach pierwszej linii leczenia.....	192
3.12.1. Zgony.....	192
3.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	195
3.12.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	214
3.12.4. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego	230
3.12.5. Wyniki badań laboratoryjnych.....	231
3.13. Ocena skuteczności BAR względem PLC w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia.....	251
3.13.1. Odpowiedź na leczenie	252
3.13.2. Ocena natężenia bólu	277
3.13.3. Ocena jakości życia	280
3.14. Ocena bezpieczeństwa BAR względem PLC w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia.....	296
3.14.1. Zgony.....	296

3.14.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	298
3.14.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia	307
3.14.4. Wyniki badań laboratoryjnych.....	315
3.15. Długookresowa ocena skuteczności baricytynibu.....	323
3.15.1. Remisja aktywności choroby	324
3.15.2. Niska aktywność choroby.....	325
3.15.3. Ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI	327
3.15.4. Ocena progresji radiologicznej	329
3.16. Długookresowa ocena bezpieczeństwa baricytynibu	333
3.16.1. Zgony	334
3.16.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	334
3.16.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia	335
3.17. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BAR w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	336
3.17.1. Badanie <i>Guidelli 2020</i>	336
3.17.2. Badanie <i>Fitton 2020</i>	349
3.17.3. Badanie <i>Spinelli 2020</i>	354
3.18. Ocena skuteczności BAR względem TOF w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie	363
3.18.1. Remisja aktywności choroby	364
3.18.2. Niska aktywność choroby.....	366
3.18.3. Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR.....	368

3.18.4. Ocena natężenia bólu w skali VAS.....	371
3.18.5. Ocena aktywności choroby w skali VAS.....	373
3.18.6. Ocena jakości życia	375
3.19. Ocena bezpieczeństwa BAR względem TOF w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie	385
3.19.1. Zgony	385
3.19.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	387
3.19.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	389
3.20. Ocena skuteczności BAR względem TCZ w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie	391
3.20.1. Remisja aktywności choroby	392
3.20.2. Niska aktywność choroby	394
3.20.3. Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR.....	396
3.20.4. Ocena aktywności choroby w skali VAS.....	399
3.20.5. Ocena natężenia bólu	401
3.20.6. Ocena jakości życia	404
3.21. Ocena bezpieczeństwa BAR względem TCZ w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie	412
3.21.1. Zgony	412
3.21.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	414
3.22. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	416
3.23. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	417

3.23.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	418
3.23.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez EMA	427
3.23.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	427
3.23.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu CHMP	428
3.23.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2020</i>	428
3.23.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	430
3.23.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	432
4. Ograniczenia.....	433
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	435
6. Dyskusja	455
7. Załączniki	460
7.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz.....	460
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	504
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	506
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	507
7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	509
7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	530
7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	543
7.7.1. Badanie <i>I4V-MC-JADA</i>	543
7.7.2. Badanie <i>RA-BEAM</i>	548

7.7.3. Badanie <i>RA-BUILD</i>	553
7.7.1. Badanie <i>RA-BEACON</i>	559
7.7.2. Badanie <i>RA-BEYOND</i>	569
7.7.3. Badanie <i>Fitton 2020</i>	572
7.7.4. Badanie <i>Guidelli 2020</i>	575
7.7.5. Badanie <i>Spinelli 2020</i>	578
7.7.1. Badanie <i>ORAL Step</i>	580
7.7.1. Badanie <i>RADIATE</i>	585
7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	589
7.9. Skale oceny jakości badań	609
7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	615
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	616
8. Spis tabel	618
9. Spis rysunków	629
10. Bibliografia.....	642

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABA	abatacept
ACPA	ang. <i>anti-citrullinated protein antibodies</i> – przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR20	ang. <i>American College of Rheumatology 20% improvement</i> – 20-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR50	ang. <i>American College of Rheumatology 50% improvement</i> – 50-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR70	ang. <i>American College of Rheumatology 70% improvement</i> – 70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ADA	Adalimumab
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
AZA	azatiopryna
BAR	baricytynib
bDMARDs	ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – wskaźnik klinicznej aktywności choroby
CHMP	ang. <i>Committee for Human Medicinal Products</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
csDMARDs	ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – tradycyjne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
CTP	certolizumab pegol
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – skala aktywności choroby
DAS28	ang. <i>Disease Activity Score</i> – skala aktywności choroby uwzględniająca 28 stawów
DAS28-CRP	ang. <i>The Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with C Reactive Protein</i> – skala aktywności choroby uwzględniająca 28 stawów i stężenia białka C-reaktywnego
DAS28-OB	ang. <i>The Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with erythrocyte sedimentation rate</i> – skala aktywności choroby uwzględniająca 28 stawów i szybkość sedymentacji erytrocytów
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby

Skrót	Rozwinięcie
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>The European League against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych (ocena zmęczenia)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górna granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia
hsCRP	wysoko czułe białko C-reaktywne
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	interferon
IL	interleukina (np. IL-1, IL-2, IL-6)
INF	infliksymab
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
ITT	ang. <i>intention to treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IU	ang. <i>international unit</i> – jednostka międzynarodowa
JAK	ang. <i>Janus kinase</i> – kinaza janusowa
LE	ang. <i>linear extrapolation</i> – ekstrapolacja liniowa
LEF	leflunomid
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular event</i> – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe
mBOCF	ang. <i>modified baseline-observation-carried-forward</i> – analiza danych metodą ekstrapolacji wyników początkowych
MDRD	ang. <i>modification of diet in renal disease</i> – modyfikacja diety w chorobach nerek
mITT	ang. <i>modified ITT</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MJS	ang. <i>morning joint stiffness</i> – poranna sztywność stawów
mLOCF	ang. <i>modified last-observation-carried-forward</i> – analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
mTSS	ang. <i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> – skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde

Skrót	Rozwinięcie
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n/o	nie obliczano
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	odczyn Biernackiego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
pkt	punkty
PPD	ang. <i>purified protein derivative</i> - oczyszczona pochodna białka
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatoidalny
RMP	ang. <i>risk management plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RTG	rentgenografia
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczona skala aktywności choroby
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form-36 (Health Survey)</i> – krótki formularz oceny stanu zdrowia
SSZ	sulfasalazyna
TCZ	tocilizumab
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe podczas leczenia
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
tsDMARDs	ang. <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
UPA	upadacytynib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Olumiant® (baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby 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
SYSTE-
MATYCZNY

POPULACJA

Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o umiarkowanej do wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Olumiant® (baricytynib) obejmuje chorych z populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Wniosek dotyczy bowiem rozszerzenia kryteriów włączania chorych do Programu lekowego B.33: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) o chorych z umiarkowaną aktywnością RZS (w I linii leczenia Programu lekowego, tj. po niepowodzeniu leczenia csDMARDs) oraz o chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością RZS (w II i dalszych liniach leczenia Programu lekowego, tj. po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, tocilizumabem lub tofacytynibem). Dokładny opis populacji docelowej znajduje się w zapisach programu lekowego dołączonego do wniosku refundacyjnego¹.

¹ Zapisy wnioskowanego programu lekowego dopuszczają również zastosowanie baricytynibu zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych tj. po niepowodzeniu leczenia tylko metotreksatem (MTX) w podgrupie chorych z czynnikami złej prognozy.

	INTERWENCJA	Baricytynib (BAR) stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Olumiant®</i> , tj. podawany doustnie w dawce 4 mg raz na dobę ² . Ponadto dopuszcza się stosowanie dawki 2 mg raz na dobę u chorych w wieku ≥75 lat, a także chorych z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę można także rozważyć u chorych, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę.
	KOMPARATOR	W niniejszej analizie komparatorami dla BAR są: <ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia w Programie lekowym: leki z grupy csDMARDs; w II i kolejnych liniach leczenia w Programie lekowym: tocilizumab (TCZ) i tofacytynib (TOF). Dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego poszczególnych leków.
	PUNKTY KOŃCOWE	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby (m.in. w skalach: ACR/EULAR³, DAS28, SDAI); ocena progresji radiologicznej choroby; ocena natężenia bólu; ocena sztywności stawów; ocena jakości stawów; profil bezpieczeństwa.
	METODYKA	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim.
WYNIKI	BADANIA	W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 25 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji. Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są zbliżone oraz

² Mając na uwadze, że dawka 2 mg baricytynibu na dobę przeznaczona jest do stosowania w niewielkiej populacji chorych, za wiodące dawkowanie w niniejszej analizie uznano stosowanie 4 mg baricytynibu na dobę

³ Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, ang. *American College of Rheumatology*) / Europejska Liga Antyreumatyczną (EULAR, ang. *European League Against Rheumatism*)

		<p>spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.</p> <p>Do analizy włączono następujące badania RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>I4V-MC-JADA</i> – badanie randomizowane fazy IIb z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia MTX; • <i>RA-BUILD</i> – badanie randomizowane fazy III z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego; • <i>RA-BEAM</i> – badanie randomizowane fazy III z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia MTX; • <i>RA-BEACON</i> – badanie randomizowane fazy III z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa. <p>Konstrukcja badań umożliwia bezpośrednie porównanie BAR względem zdefiniowanego komparatora: csDMARDs. Dodatkowo w niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki badania <i>RA-BEYOND</i>, na podstawie którego możliwe było przedstawienie oceny skuteczności i bezpieczeństwa interwencji badanej w długookresowym (nawet kilkuletnim) horyzoncie czasowym.</p> <p>Ponadto w toku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania obserwacyjne (<i>Fitton 2020</i>, <i>Guidelli 2020</i>, <i>Spinelli 2020</i>), które umożliwiły ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BAR w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> <p>Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BAR z TOF i TCZ, dlatego zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego. W toku przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla komparatorów odnaleziono badania <i>ORAL Step</i> (dot. TOF) oraz <i>RADIATE</i> (dot. TCZ) umożliwiające wykonanie takiego porównania w rozważanej populacji chorych.</p>
	<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>Ocena skuteczności BAR+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia csDMARDs</p> <p>Na podstawie włączonych badań RCT potwierdzono istotną statystycznie przewagę terapii BAR+csDMARD nad PLC+csDMARD w zakresie częstości występowania remisji aktywności wśród chorych na RZS. W badaniu <i>I4V-MC-JADA</i> remisja aktywności choroby w skali DAS28-CRP po 12 tygodniach leczenia została odnotowana u 36,5% chorych z grupy BAR+csDMARD, natomiast w grupie PLC+csDMARD tylko u 4,1% chorych. Remisję choroby w badaniu <i>RA-BEAM</i>, w zależności od rodzaju zastosowanej skali do oceny aktywności choroby, po 12 tygodniach leczenia stwierdzono u ok. 8% do ok. 24% chorych leczonych BAR+csDMARD oraz u od ok. 2% do 4% chorych w grupie PLC+csDMARD. Po 24 tygodniach terapii odsetki te wynosiły 16-34,5% w grupie BAR+csDMARD, a w grupie</p>

PLC+csDMARD 3,1-7,8%. W przypadku badania *RA-BUILD* remisję choroby po 12 tygodniach terapii baricytynibem raportowano u 8,8-26,0% chorych, natomiast w grupie PLC+csDMARD u 0,9-9,2% chorych, zależnie od zastosowanej skali oceny. Po 24 tygodniach leczenia BAR częstość występowania remisji wynosiła 15-33%, a w grupie chorych otrzymujących PLC ok. 4% do 11%. **Istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupami zostały odnotowane również w odniesieniu do **częstości występowania niskiej aktywności choroby**. W populacji ogólnej badań *I4V-MC-JADA*, *RA-BEAM* oraz *RA-BUILD* po 12 tygodniach i 24 tygodniach leczenia wśród chorych stosujących BAR+csDMARD istotnie statystycznie częściej odnotowywano osiągnięcie niskiej aktywności choroby niż w grupie chorych stosujących PLC+csDMARD.

Po 12 i 24 tygodniach leczenia BAR+csDMARD **odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 stwierdzano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych** z populacji ogólnej niż wśród chorych przypisanych do grupy PLC+csDMARD. Efekt leczenia był widoczny po 12 tygodniach i utrzymywał się na podobnym lub wyższym poziomie po 24 tygodniach. Odpowiedź według ACR20 w grupie BAR+csDMARD w 12. tygodniu wynosiła 61,7-73,1% w zależności od badania. Po 24 tygodniach odsetek ten nadal był wysoki i wynosił 65,2% w badaniu *RA-BUILD* i 73,9% w badaniu *RA-BEAM*.

Istotne statystycznie różnice na korzyść terapii BAR+csDMARD raportowano także w przypadku pozostałych ocenianych efektów zdrowotnych, m.in. zmiany wskaźników obrzęknięcia i bolesności stawów, stężenia wskaźników ostrej fazy, oceny aktywności choroby w skali VAS przez chorego i lekarza, redukcji natężenia bólu.

Ocena skuteczności BAR+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia bDMARDs

W zależności od rodzaju zastosowanej skali DAS28, po 12 tygodniach leczenia, **remisję** stwierdzono u 15,8% (DAS28-CRP) i 6,2% (DAS28-OB) chorych leczonych BAR oraz odpowiednio u 4% (DAS28-CRP) i 1,1% (DAS28-OB) chorych w grupie PLC. Po 24 tygodniach terapii odsetki te wynosiły odpowiednio 22% i 9% w grupie BAR, a w grupie PLC 6,3% i 2,8%, odpowiednio dla DAS28-CRP i DAS28-OB. W przypadku obu punktów czasowych oraz zastosowanej skali remisja aktywności RZS występowała **istotnie statystycznie częściej w grupie BAR** niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *RA-BEACON* oceniano również częstość uzyskania **niskiej aktywności choroby**. Jak wynika z przeprowadzonej analizy statystycznej, zarówno w 12. jak i 24. tygodniu badania, różnice między grupami wskazywały na **istotną statystycznie przewagę BAR** względem PLC. W zależności od skali, w grupie BAR odsetek chorych z niską aktywnością choroby w 12 i 24 tygodniu leczenia wyniósł odpowiednio 31,1% i 32,8% wg skali DAS28-CRP,

28,2% i 31,1% wg skali SDAI oraz 28,2% i 31,1% wg skali CDAI. W grupie PLC, odsetek chorych z niską aktywnością choroby wyniósł 9,1% i 10,8% wg skali DAS28-CRP, 9,1% i 14,2% wg skali SDAI oraz 10,8% i 14,8% wg skali CDAI, odpowiednio w 12 i 24 tygodniu leczenia.

Na podstawie analizy kryteriów ACR20, ACR50 oraz ACR70 w 12. i 24. tygodniu trwania badania, we wszystkich analizowanych punktach czasowych **odpowieź na leczenie raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie chorych otrzymujących BAR** niż PLC.

Ponadto **istotną statystycznie przewagę terapii baricytynibem** nad placebo odnotowano w przypadku stopnia redukcji wskaźników ostrej fazy względem wartości początkowych po 12 i 24 tygodniach leczenia (zarówno w przypadku CRP, jak i OB), oceny aktywności choroby w skali VAS w ocenie lekarza i chorego, zmiany wskaźnika obrzęknięcia i bolesności stawów względem wartości początkowych, stopnia redukcji natężenia bólu oraz skrócenia czasu trwania sztywności stawów. Dodatkowo **istotne statystycznie różnice na korzyść BAR raportowano w zakresie oceny jakości życia.**

Ocena długoterminowej skuteczności BAR

Wyniki badania *RA-BEYOND* wskazują na **utrzymywanie się na zbliżonym poziomie częstości remisji aktywności choroby oraz niskiej aktywności choroby** w skali SDAI u chorych poddanych terapii BAR+csDMARD w kilkuletnim okresie obserwacji (łącznie 148 tygodni) w porównaniu do wyników otrzymanych po zakończeniu badania *RA-BEAM* (52 tygodnie). Po 148 tygodniach **remisja aktywności choroby** według skali SDAI została odnotowana u 24,2% chorych lub u 33,1% chorych, w zależności od rodzaju zastosowanej analizy. Po 148 tygodniach leczenia BAR+csDMARD **niska aktywność choroby** według skali SDAI została stwierdzona u 59,3% chorych lub u 80,9% (w zależności od zastosowanego typu analizy).

Mając na uwadze **ocenę stopnia niepełnosprawności** częstość występowania wyniku wskaźnika HAQ-DI $\leq 0,5$ pkt po 148 tygodniach terapii BAR+csDMARD wynosiła 38% lub ok. 51% (w zależności od zastosowanego rodzaju analizy).

W przypadku **oceny progresji radiologicznej**, zarówno po pierwszym roku leczenia BAR (48-52 tygodnie obserwacji), jak i po drugim roku leczenia (około 104 tygodnie obserwacji) brak progresji radiologicznej odnotowano u większości chorych, tj. u powyżej 70% chorych.

Ocena skuteczności BAR na podstawie badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badania obserwacyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej **potwierdziły skuteczność BAR raportowaną w badaniach randomizowanych.**

Analiza podgrup chorych w badaniu obserwacyjnym *Guidelli 2020* wykazała, że po ok. 13, 26 i 52 tygodniach częstość uzyskania remisji choroby w skali DAS28-CRP wyniosła

odpowiednio 48%, 70% i 79% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 30%, 40% i 50% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD. Z kolei częstość uzyskania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP po ok. 13, 26 i 52 tygodniach wyniosła odpowiednio 22%, 15% i 15% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 19%, 17% i 19% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD. W badaniu *Fitton 2020* po ok. 13 tygodniach terapii remisja aktywności choroby została odnotowana u ok. 21% chorych, a po 26 tygodniach u ok. 37% chorych. Niska aktywność choroby występowała u 12,1% chorych leczonych BAR po ok. 13 tygodniach oraz u ok. 10% chorych po ok. 26 tygodniach. Podobne wyniki raportowano w badaniu obserwacyjnym *Spinelli 2020*. Po 12 tygodniach leczenia (mediana) remisja choroby została odnotowana u 18-40% chorych w zależności od zastosowanej skali (najwyższy odsetek uzyskano oceniając aktywność choroby według skali DAS28-CRP), natomiast po 24 tygodniach leczenia (mediana) u 15,8-42,1% chorych, a po 48 tygodniach leczenia (mediana) odsetki te wynosiły 21,7-39,1% chorych.

Ocena skuteczności BAR względem TOF w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie

W przypadku częstości występowania remisji wśród chorych leczonych BAR i TOF po ok. 12-13 tygodniach leczenia **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami** (zarówno w ocenie skali DAS28-CRP, DAS28-OB oraz SDAI). Odsetek chorych z niską aktywnością RZS również był zbliżony w przypadku obu interwencji, a wynik porównania pośredniego wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią BAR i TOF. Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapiami odnotowano także w przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 (po ok. 12-13 tygodniach obserwacji)

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują także na **brak istotnych różnic pomiędzy BAR i TOF** w stopniu redukcji bólu w skali VAS, oceny aktywności choroby w skali VAS przez chorego, częstości występowania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI, a także w ocenie jakości życia chorych wg formularza SF-36 i EQ-5D-5L oraz w ocenie funkcjonalnej chorych wg formularza FACIT-F.

Ocena skuteczności BAR względem TCZ w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie

W przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR50 i ACR70 w populacji ogólnej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BAR a TCZ po 24 tygodniach leczenia.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy BAR i TCZ również w odniesieniu do oceny aktywności choroby w skali VAS, oceny natężenia bólu,

oceny niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI oraz oceny zdrowia fizycznego wg formularza SF-36 w ocenianych punktach czasowych.

Wyniki porównania pośredniego BAR z TCZ w zakresie **częstości uzyskania remisji choroby** na podstawie DAS28-CRP oraz DAS28-OB po 24 tygodniach terapii, częstości uzyskania **niskiej aktywności choroby** na podstawie DAS28-CRP oraz DAS28-OB po 24 tygodniach terapii oraz **częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20**, wskazują na znamiennej statystycznie przewagę TCZ. Wyniki dla tych porównań należy jednak interpretować ze szczególną ostrożnością bowiem **odnotowano znaczącą heterogeniczność grup kontrolnych w badaniu dla interwencji badanej (RA-BEACON) i w badaniu dla komparatora (RADIATE)**. W grupie kontrolnej w badaniu *RADIATE* odsetek chorych, u których wystąpiły wymienione punkty końcowe był niższy nawet dwukrotnie niż w grupie kontrolnej w badaniu *RA-BEACON*, co wpłynęło na wielkość różnic pomiędzy grupą interwencji badanej a kontrolnej i w konsekwencji wynik porównania pośredniego. Należy także wspomnieć, że częstość odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 jaką uzyskiwano w grupach ocenianych interwencji była zbliżona, co tym bardziej pozwala wnioskować o niskiej wiarygodności porównania pośredniego.

Ocena bezpieczeństwa BAR+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia csDMARDs

W odniesieniu do częstości występowania **zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych** na podstawie włączonych badań RCT nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą BAR+csDMARD i PLC+csDMARD. W badaniach *RA-BEAM* i *RA-BUILD* dla okresu obserwacji równego 12 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie kontrolnej niż badanej (odpowiednio u 3,1% chorych z grupy PLC+csDMARD oraz u 2,2% chorych z grupy BAR+csDMARD).

BEZPIECZEŃSTWO

W badaniu *RA-BEAM* w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji częstość występowania **zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia** wynosiła 71% w grupie BAR+csDMARD oraz 61% w grupie PLC+csDMARD. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Z kolei częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych w obu grupach (BAR+csDMARD oraz PLC+csDMARD) wyniosła po 71% w badaniu *RA-BUILD* (po 24 tygodniach) oraz 42% i 46% odpowiednio w grupie BAR+csDMARD oraz PLC+csDMARD w badaniu *I4V-MC-JADA* (po 12 tygodniach). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Wynik metaanalizy badań *RA-BEAM* i *RA-BUILD* również wskazuje, że różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Ocena bezpieczeństwa BAR+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia bDMARDs

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania **zgonów**.

Po 24 tygodniach terapii **ciężkie zdarzenia niepożądane** wystąpiły u 10,2% chorych w grupie BAR oraz u 7,4% chorych w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Po 12 tygodniach terapii **zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia** zostały odnotowane u 67,2% chorych w grupie BAR oraz u 54,5% chorych w grupie PLC. Po 24 tygodniach leczenia odsetki te wynosiły 77,4% w grupie chorych stosujących baricytynib oraz 63,6% w grupie chorych otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Równocześnie należy mieć na uwadze, że **w badaniu brali udział chorzy z populacji bardzo obciążonej**, tj. po terapii kilkoma lekami z grupy bDMARDs. W tych właśnie podgrupach chorych odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść BAR w częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. W przypadku pozostałych podgrup chorych uwzględniających wcześniej stosowane leczenie (chorzy leczeni 1 lub >1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczeni uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory anty-TNF) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą BAR i PLC.

Ocena długoterminowego bezpieczeństwa BAR

W czasie 48 tygodni leczenia BAR w badaniu *RA-BEYOND* (w odniesieniu do populacji chorych uprzednio leczonych w badaniu *RA-BUILD*) odnotowano 1 **zgon**. Po 48 tygodniach terapii baricytynibem **ciężkie zdarzenia niepożądane** wystąpiły u 10,6% chorych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które według definicji w protokole badania raportowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 8,4% chorych. Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u ok. 82% chorych po 48 tygodniach leczenia. U 52,4% chorych wystąpiło zakażenie. Nowotwór złośliwy został stwierdzony u jednego chorego. **Warto odnotować, że u żadnego chorego nie odnotowano wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego.**

Ocena bezpieczeństwa BAR na podstawie badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

W badaniu *Guidelli 2020* po ok. 52 tygodniach leczenia u **żadnego chorego nie odnotowano ciężkiego zdarzenia niepożądanego**. Zdarzenia niepożądane prowadzące do **przerwania leczenia** wystąpiły natomiast u 13% chorych leczonych BAR.

W czasie ok. 26 tygodni leczenia BAR w badaniu *Fitton 2020* **zdarzenia niepożądane** odnotowano u niewielkiego odsetka chorych. U 2 (2,9%) chorych z grupy ryzyka wystąpiła zakrzepica żył głębokich. **Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki BAR** wystąpiły u ok. 6% chorych. U około 13% chorych raportowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

W badaniu *Spinelli 2020* w czasie 48 tygodni obserwacji (mediana) **nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego**. Ogółem zdarzenia niepożądane w badaniu *Spinelli 2020* raportowano u 25,4% chorych. U 3,4% chorych zdarzenia niepożądane doprowadziły do zakończenia udziału chorych w badaniu.

Ocena bezpieczeństwa BAR względem TOF w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie

Różnica w częstości występowania **zgonów** raportowana w badaniach *RA-BEACON* dla BAR oraz *ORAL Step* dla TOF nie była istotna statystycznie.

Na podstawie wyników porównania pośredniego wykazano, że różnica **w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych** raportowana wśród chorych leczonych BAR i TOF nie była istotna statystycznie.

W populacji ogólnej **zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia** stwierdzono u 119 (67,2%) chorych stosujących BAR oraz u 71 (53,4%) chorych stosujących TOF. Różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych była istotna statystycznie na niekorzyść analizowanej interwencji. Przy interpretacji tego wyniku porównania pośredniego należy jednak mieć na uwadze, że w przypadku badania *RA-BEACON* 37,9% chorych w grupie BAR oraz 35,2% chorych w grupie PLC stosowało uprzednio terapię biologiczną inną niż inhibitory TNF-alfa. W przypadku badania *ORAL Step* odsetek ten był ponad dwukrotnie mniejszy i wynosił odpowiednio 15,8% w grupie TOF oraz 10,6% w grupie PLC. Populacja chorych w badaniu *RA-BEACON* była bardziej obciążona pod względem wcześniejszego leczenia niż w przypadku badań dla komparatora.

Ocena bezpieczeństwa BAR względem TCZ w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie

Różnica w częstości występowania **zgonów** raportowana w badaniach *RA-BEACON* (dotyczącego BAR) oraz *RADIATE* (dotyczącego TCZ) nie była istotna statystycznie.

W populacji ogólnej **ciężkie zdarzenia niepożądane** po 24 tygodniach terapii wystąpiły u 10,2% chorych stosujących BAR oraz u 6,3% chorych stosujących TCZ. Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród chorych leczonych baricytynibem i tocilizumabem. Istotnie statystycznie różnicy między interwencjami nie stwierdzono również w częstości

		występowania ciężkich zakażeń (3,4% chorych w grupie BAR vs 4,6% chorych w grupie TCZ).
	OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA	W dokumencie <i>EMA 2016</i> wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Olumiant® w analizowanej populacji chorych oceniono jako pozytywny.
	DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA	<p>Analiza dokumentów opublikowanych przez EMA i FDA wskazuje, że do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u $\geq 2\%$ chorych otrzymujących produkt leczniczy Olumiant® w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs, należało zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (33,6%), zakażenia górnych dróg oddechowych (14,7%) i ból głowy (3,8%). Do zakażeń zaobserwowanych w trakcie leczenia należały też zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (1,4%).</p> <p>Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazach ADRReports i WHO UMC należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz zaburzeń w badaniach diagnostycznych.</p>
WNIOSKI		<p>Analiza skuteczności baricytynibu w skojarzeniu z csDMARDs względem leczenia konwencjonalnymi DMARDs w populacji chorych na RZS po niepowodzeniu csDMARDs wykazała znamienne przewagę baricytynibu dla kluczowych efektów zdrowotnych.</p> <p>Analiza skuteczności baricytynibu względem tofacytynibu i tocilizumabu w populacji chorych na RZS po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa wykazała, że wymienione technologie można uznać za porównywalnie skuteczne.</p> <p>Analiza profilu bezpieczeństwa BAR wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami można uznać za porównywalną. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania baricytynibu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa interwencji badanej jest akceptowalny.</p> <p>Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie baricytynibu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę w terapii chorych na RZS.</p>

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 Olumiant® (baricytynib) stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o umiarkowanej lub wysokiej aktywności 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, zgodnej 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 Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- 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 baricytynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych

pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁴ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB 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 (JS, MD). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (KD) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

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].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

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

W załączniku 7.9 przedstawiono wzory skal.

⁴ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów) oraz interwencji badanej (baricytynib). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby 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 deskrytory: ti – tytuł, 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 it – 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 deskrytory to *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 baricytynibu w leczeniu dorosłych chorych na

reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję lekami modyfikującymi przebieg choroby, 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.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

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 I – bazy główne		
Populacja	<p>Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p>Komentarz (1): w przypadku występowania innych postaci RZS, tj. z postacią uogólnioną (zespół Still'a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, kryterium aktywności choroby nie było brane pod uwagę (włączano chorych niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI).</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na RZS o nasileniu łagodnym, populacja azjatycka ⁵ .
Interwencja	<p>Baricytynib stosowany doustnie w dawce 4 mg raz na dobę⁶.</p> <p>Komentarz (1): w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Olumiant®</i> [ChPL Olumiant®] dopuszcza się możliwość stosowania dawki 2 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana chorym w wieku 75 lat i starszym, może być też odpowiednia dla chorych z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u chorych, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory ⁷	<ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia w Programie lekowym: leki z grupy csDMARDs; • w II i kolejnych liniach leczenia w Programie lekowym: tocilizumab (TCZ) i tofacytynib (TOF). <p>Dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego poszczególnych leków.</p>	Niezgodne z założeniami.
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; 	Niezgodne z założeniami

⁵ uznano, że nie jest to populacja wystarczająco reprezentatywna względem chorych leczonych w Polsce

⁶ Mając na uwadze, że dawka 2 mg baricytynibu na dobę przeznaczona jest do stosowania w niewielkiej populacji chorych, za wiodące dawkowanie w niniejszej analizie uznano stosowanie 4 mg baricytynibu na dobę

⁷ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby (m.in. w skalach: ACR/EULAR⁸, DAS28, SDAI); ocena progresji radiologicznej; ocena natężenia bólu; ocena porannej sztywności stawów; profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁹).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

⁸ Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, ang. *American College of Rheumatology*) / Europejska Liga Antyreumatyczną (EULAR, ang. *European League Against Rheumatism*)

⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Ze względu na fakt, że w wyniku wyżej wymienionego przeglądu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BAR z TOF i TCZ, wykonano kolejny przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań dla TOF i TCZ, na podstawie których możliwe będzie wykonanie pośredniego poprzez wspólną referencję (PLC).

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których odnotowano niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa. Komentarz (1): w przypadku występowania innych postaci RZS, tj. z postacią uogólnioną (zespół Still'a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, kryterium aktywności choroby nie było brane pod uwagę (włączano chorych niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na RZS o nasileniu łagodnym.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> tocilizumab – dawkowanie zgodne z ChPL RoActemra®; tofacytynib – dawkowanie zgodne z ChPL Xeljanz®. 	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Leki z grupy csDMARDs	Niezgodne z założonymi
Punkty końcowe	Punkty końcowe umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z BAR, tj. punkty końcowe spójne z ocenianymi w badaniach dla BAR.	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Opracowania wtórne, badanie jednoramienne, opisy

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	przypadków, opracowania pogładowe
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1152 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

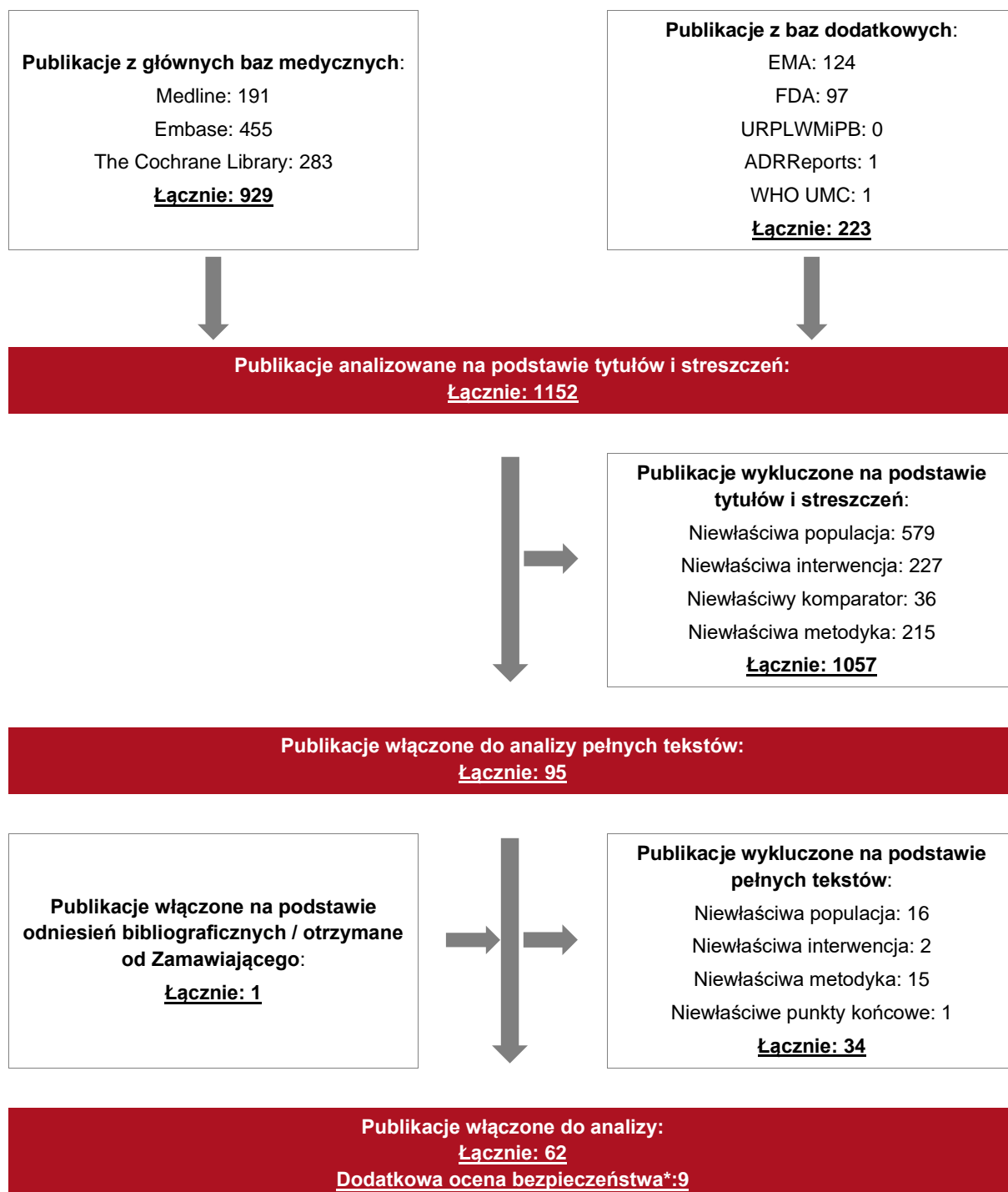
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono łącznie 97 rekordów;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono łącznie 124 rekordy;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 62 publikacje.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁰ (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 7.8.

¹⁰ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



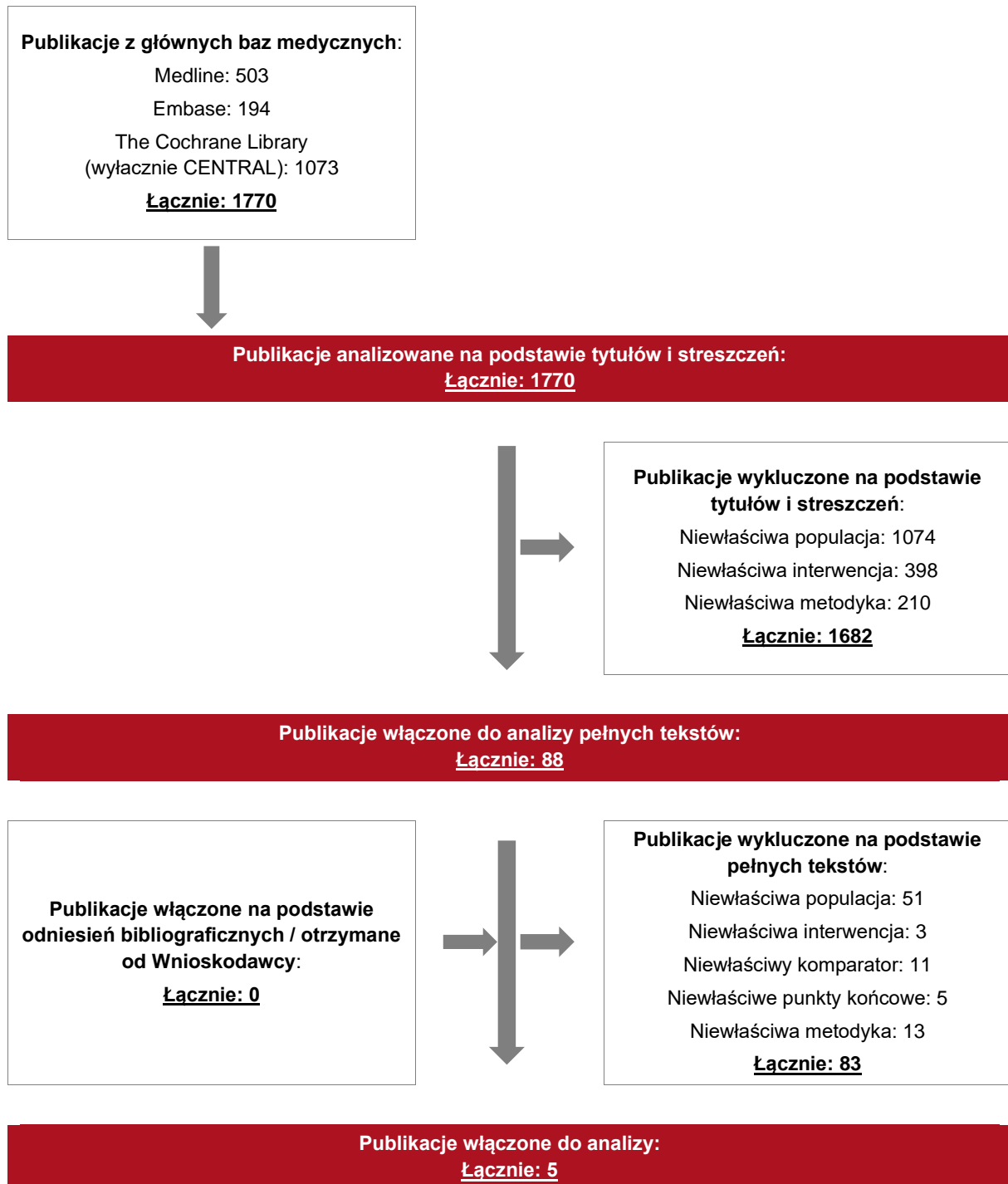
*publikacja EMA 2016 posłużyła zarówno do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, jak i dodatkowej oceny bezpieczeństwa

W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BAR z TOF i TCZ, dlatego zdecydowano o wykonaniu drugiego przeglądu.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (**Rysunek 2**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w 7.8.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 25 przeglądów systematycznych (*Cantini 2020, Fakhouri 2020, Kerschbaumer 2020, Kerschbaumer 2020a, Lee 2020, Lee 2020a, Lee 2020b, Olivera 2020, Pope 2020, Sepriano 2020, Sung 2020, Wang 2020, Bechman 2019, CADTH CRR 2019, Choy 2019, Jegatheeswaran 2019, Qiu 2019, Xie 2019, Bae 2018, Emery 2018, Huang 2018, Kunwar 2018, Bergrath 2017, Chatzidionysiou 2017, Lee 2017*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Piętnaście z nich oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook (*Fakhouri 2020, Kerschbaumer 2020, Kerschbaumer 2020a, Lee 2020, Lee 2020a, Lee 2020b, Sepriano 2020, Wang 2020, Bechman 2019, Jegatheeswaran 2019, Emery 2018, Huang 2018, Kunwar 2018, Bergrath 2017, Chatzidionysiou 2017*). Pozostałe przeglądy oceniono na 4 na 5 możliwych kryteriów.

Przeglądy *Lee 2017, Bergrath 2017, Kunwar 2018, Huang 2018, Bae 2018, Xie 2019, Qiu 2019, Choy 2019, Bechman 2019, Wang 2020, Sung 2020, Pope 2020, Olivera 2020, Lee 2020b, Lee 2020a, Lee 2020, Fakhouri 2020* zostały zakwalifikowane do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Pozostałe przeglądy oceniono jako kategorię IB.

Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony i dotyczył przede wszystkim oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii (w tym BAR) stosowanych w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Należy jednak podkreślić, że żaden ze wskazanych powyżej przeglądów systematycznych nie obejmuje badań opublikowanych później niż w lipcu 2020 roku, w związku z czym przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji. Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są zbliżone oraz spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Zaprezentowane opracowania należy uznać za dodatkowe źródło podkreślające korzyści wynikające ze stosowania baricytynibu u chorych na RZS. Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.5 oraz 7.6.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również badania pierwotne. Zidentyfikowano 4 badania RCT:

- *I4V-MC-JADA* – badanie randomizowane fazy IIb z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia MTX. W badaniu porównywano skuteczność leczenia BAR+csDMARD w różnych dawkach oraz PLC+csDMARD do 12 tygodni. Po 12 tygodniach chorych z grupy BAR 1 mg oraz PLC ponownie randomizowano do grupy chorych otrzymujących BAR 2 mg/2 razy na dobę lub BAR 4 mg/raz na dobę. Z tego powodu na podstawie badania *I4V-MC-JADA* możliwe było przedstawienie wyników porównania BAR+csDMARD vs PLC+csDMARD jedynie dla 12 tygodni obserwacji;
- *RA-BUILD* – badanie randomizowane fazy III z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego. W badaniu porównywano skuteczność leczenia BAR+csDMARD oraz PLC+csDMARD w maksymalnym okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie;
- *RA-BEAM* – badanie randomizowane fazy III z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia MTX. W badaniu porównywano skuteczność leczenia BAR+csDMARD oraz PLC+csDMARD. Po 24 tygodniach chorym z grupy PLC+csDMARD zmieniano leczenie na BAR+csDMARD, dlatego na podstawie badania *RA-BEAM* możliwe było przedstawienie wyników BAR+csDMARD vs PLC+csDMARD dla okresu obserwacji wynoszącego maksymalnie 24 tygodnie;
- *RA-BEACON* – badanie randomizowane fazy III z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa. W badaniu porównywano skuteczność leczenia BAR+csDMARD oraz PLC+csDMARD po 24 tygodniach obserwacji.

Konstrukcja powyższych badań umożliwia zatem bezpośrednie porównanie BAR względem zdefiniowanego komparatora: leki z grupy csDMARDs.

Dodatkowo w celu prezentacji długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa baricytynibu do niniejszej analizy zostało włączone badanie *RA-BEYOND*, do którego kwalifikowano chorych, którzy ukończyli wyżej wymienione badania RCT bez konieczności zastosowania leczenia ratunkowego. Na jego podstawie możliwe było przedstawienie oceny

skuteczności interwencji badanej nawet dla ok. 3 lat obserwacji oraz oceny bezpieczeństwa dla ok. 1 roku obserwacji (48 tygodni). W przypadku badania *RA-BEYOND* ekstrahowano wyniki odnoszące się jedynie do grupy chorych stosujących BAR w dawce 4 mg zarówno w badaniu podstawowym, jak i w badaniu przedłużonym. Ze względu na konstrukcję badań w przypadku wyników badania *RA-BEYOND* nie było możliwe wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa BAR względem komparatora.

Ponadto odnaleziono 3 badania, które były prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej:

- *Fitton 2020* – badanie obserwacyjne z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności (średni wynik (SD) aktywności choroby w skali DAS28 na początku badania wynosił 5,45 (1,04) pkt. W większości chorzy stosowali wcześniej terapie celowane (podano informację, że 14,5% chorych nie stosowało wcześniej terapii celowanej), w tym 13% chorych stosowało wcześniej tylko inhibitory TNF-alfa. Większość chorych stosowało więcej niż jedną klasę leków. Ponad połowa chorych (53,6%) otrzymywała wcześniej inhibitor IL-6;
- *Guidelli 2020* – badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności (średni wynik (SD) aktywności choroby w skali DAS28 na początku badania wynosił 4,67 (1,05) punktów). W badaniu oddzielnie analizowano podgrupę chorych wcześniej stosujących bDMARDs (średnia liczba wcześniej stosowanych bDMARDs wynosiła ok. 3 leki) oraz podgrupę chorych nigdy nieleczonych bDMARDs;
- *Spinelli 2020* – badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności (mediana (IQR) wyniku DAS28 na początku badania dla całej populacji chorych wynosiła 4,68 (1,5) punktów). W badaniu 84,7% chorych leczonych było wcześniej bDMARDs.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.7.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy dla interwencji badanej

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji*	Interwencja* (BAR+csDMARD)	Komparator* (PLC+csDMARD)
I4V-MC-JADA	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy IIb; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	I etap: 12 tygodni; II etap: 24 tygodnie; III etap: dwuletnie przedłużenie badania lub dodatkowa obserwacja chorych po zakończeniu leczenia (do 28 dni)	Dorośli chorzy z aktywnym RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności pomimo leczenia MTX.	Grupa badana BAR 4 mg: N= 52; Grupa kontrolna PLC: N= 98.	BAR w dawce 4 mg/dobę, raz na dobę + leczenie wspomagające (tj. lek/leki z grupy csDMARDs)	PLC raz na dobę + leczenie wspomagające (tj. lek/leki z grupy csDMARDs)
						Uwagi: W czasie badania chorzy otrzymywali dodatkowe leki: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ MTX – 98,1% chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 100% chorych; ⊕ hydroksychlorochinę – 13,5% chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 16,3% chorych; ⊕ SSZ – 17,3% chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 14,3% chorych; ⊕ prednizon – 38,5% chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 52% chorych. 	
RA-BEACON	RCT, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem	Jadad: 5/5	24 tygodnie (po ukończeniu badania chorzy mogli wziąć udział w długoterminowym badaniu lub byli poddani dodatkowej obserwacji przez około 28 dni)	Dorośli chorzy z aktywnym RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia ≥ 1	Grupa badana: N=177; Grupa kontrolna: N=176.	BAR w dawce 4 mg otrzymywany doustnie raz na dobę	PLC
						Uwagi: W czasie badania chorzy mogli otrzymywać dodatkowe leki:	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji*	Interwencja* (BAR+csDMARD)	Komparator* (PLC+csDMARD)
	(ang. <i>double-dummy</i>), fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .			inhibitorem TNF-alfa.		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ MTX – 84,7% chorych w grupie BAR 4 mg oraz 81,3% chorych w grupie PLC; ⊗ GKS – 54,2% chorych w grupie BAR 4 mg oraz 65,9% chorych w grupie PLC; ⊗ hydroksychlorochinę; ⊗ SSZ, LEF, AZA; ⊗ NLZP; ⊗ leki przeciwbólowe; ⊗ kwas foliowy. 	
RA-BEAM	RCT podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, międzynarodowe, III fazy; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	I etap: 24 tygodnie (II etap od 24. do 52. tyg., III etap: około 28 dni – przedłużona obserwacja chorych)	Dorośli chorzy z aktywnym RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX.	Grupa badana: N=487; Grupa kontrolna: N=488.	BAR p.o. w dawce 4 mg/dobę	PLC
						<p>Uwagi: Wszyscy chorzy otrzymywali dodatkowe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MTX – powyżej 99% chorych, średnia dawka we wszystkich grupach wynosiła 15 mg/tydzień; ⊗ hydroksychlorochinę – 30 (6,2%) w grupie BAR+csDMARD oraz 44 (9,0%) chorych w grupie PLC+csDMARD; ⊗ SSZ – 40 (8,2%) w grupie BAR+csDMARD oraz 40 (8,2%) chorych w grupie PLC+csDMARD; ⊗ chlorochinę – 4 (0,8%) w grupie BAR+csDMARD oraz 3 (0,6%) chorych w grupie PLC+csDMARD; ⊗ bucyłaminę – 2 (0,4%) w grupie BAR+csDMARD oraz 1 (%) chory w grupie PLC+csDMARD; ⊗ LEF – 1 (0,2%) chory w grupie PLC+csDMARD; ⊗ azatioprynę –1 (0,2%) chory w grupie PLC+csDMARD. 	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji*	Interwencja* (BAR+csDMARD)	Komparator* (PLC+csDMARD)
<i>RA-BUILD</i>	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	24 tygodnie	Dorośli chorzy z aktywnym RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (pomimo wcześniejszej terapii) lub nietolerancja ≥ 1 csDMARDs.	Grupa badana: N=227; Grupa kontrolna: N=228.	BAR p.o. w dawce 4 mg/dobę Uwagi: W czasie badania chorzy mogli otrzymywać dodatkowe leki: <ul style="list-style-type: none"> • MTX – 173 (76,2%) chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 168 (73,7%) chorych (odsetek dotyczy chorych stosujących tylko MTX i chorych stosujących także inne leczenie wspomagające) • inne csDMARDs (w stałych dawkach); • NLPZ; • leki przeciwbólowe; • kortykosteroidy (w dawce ≤ 10mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu). 	PLC
<i>Fitton 2020</i>	Obserwacyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	NICE: 6/8 (odjęto 1 punkt za prowadzenie badania w jednym ośrodku oraz 1 punkt za brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)	6 miesięcy	Dorośli chorzy z aktywnym RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności z niepowodzeniem leczenia dwóch csDMARDs	Grupa badana: N=69	BAR w dawce zgodnej z zapisami ChPL Olumiant® Uwagi: w czasie badania chorzy mogli stosować leki csDMARDs	n/d ¹¹

¹¹ Należy odnotować, że badanie nie miało na celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa BAR vs TOF, dlatego podgrupa chorych stosujących TOF nie stanowi grupy kontrolnej dla baricytynibu

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji*	Interwencja* (BAR+csDMARD)	Komparator* (PLC+csDMARD)
Guidelli 2020	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej Klasyfikacja AOTMiT: n/d** Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 6/8 (nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia z badania oraz brak informacji, że chorych włączano kolejno do badania) Klasyfikacja AOTMiT: n/d*** Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Ok. 52 tygodnie	Dorośli chorzy na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją terapii ≥ 1 csDMARD.	Wszyscy chorzy: N=446; Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs: N=150; Chorzy po niepowodzeniu terapii bDMARDs: N=296	BAR p.o. w dawce 4 mg/dobę	n/d
						Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować równocześnie MTX lub inny csDMARD oraz GKS.	
Spinelli 2020	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej Klasyfikacja AOTMiT: n/d** Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 5/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia chorych z badania, nie przedstawiono wyników w podziale na podgrupy chorych)	Mediana (IQR): 48 (24) tygodnie	Dorośli chorzy na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją terapii ≥ 1 csDMARD. W badaniu większość chorych (84,7%) stosowała wcześniej bDMARDs.	Grupa badana: N=59	BAR p.o. w dawce 4 mg/dobę	n/d
						Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować równocześnie csDMARD (MTX, hydroksychlorochina, LEF i SSZ) oraz GKS	

*mając na uwadze założenia w zakresie interwencji i komparatora niniejszej analizy w tabeli wyżej zamieszczono szczegółowe dane jedynie dla grupy chorych otrzymujących BAR w dawce 4 mg/dobę + leczenie wspomagające oraz PLC + leczenie wspomagające. Szczegółowe charakterystyki badań znajdują się w Rozdziale 7.7

**w klasyfikacji AOTMiT nie wyróżniono badania obserwacyjnego jednoramiennego

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy dla komparatorów (TOF, TCZ)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TOF)	Komparator (PLC)
ORAL Step*	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	6 miesięcy	Dorośli chorzy z aktywnym RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia ≥ 1 inhibitora TNF-alfa.	Grupa badana: N= 133; Grupa kontrolna: N=132.	TOF w dawce 5 mg / 2 razy na dobę	PLC
						Uwagi: W czasie badania chorzy mogli otrzymywać dodatkowe leki: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ MTX (w stabilnych dawkach 7,5–25 mg/tydzień, doustnie lub pozajelitowo) – wszyscy chorzy; ⊕ leki przeciwmalaryczne – w grupie TOF 12 (9,0%) chorych, w grupie PLC 5 (3,8%) chorych; ⊕ NLPZ; ⊕ selektywne inhibitory COX-2; ⊕ glikokortykosteroidów (dawka ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu) – w grupie TOF 85 (63,9%) chorych, w grupie PLC 83 (62,9%) chorych; ⊕ leki obniżające poziom lipidów – w grupie TOF 2 (1,5%) chorych, w grupie PLC 4 (3,0%) chorych. 	
Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TCZ)	Komparator (PLC)
RADIATE**	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy III;	Jadad: 3/5 (brak opisu randomizacji, brak opisu zaślepienia)	24 tygodnie	Dorośli chorzy z aktywnym RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia ≥ 1 inhibitora TNF-alfa.	Grupa badana: N=170; Grupa kontrolna: N=158.	TCZ i.v. w dawce 8 mg/kg co 4 tygodnie podawany w infuzji przez jedną godzinę	PLC i.v. co 4 tygodnie podawane w infuzji przez jedną godzinę
						Uwagi:	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TOF)	Komparator (PLC)
	Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .					<p>W czasie badania chorzy mogli otrzymywać dodatkowe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wszyscy chorzy otrzymywali MTX (10–25 mg tygodniowo) i kwas foliowy; ⊕ doustne kortykosteroidy (w stabilnej dawce 10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu); ⊕ NLPZ. 	

*mając na uwadze założenia w zakresie interwencji i komparatora w tabeli zamieszczono dane jedynie dla grupy TOF w dawce 5 mg/dobę oraz PLC

**mając na uwadze założenia w zakresie interwencji i komparatora w tabeli zamieszczono dane jedynie dla grupy TCZ w dawce 8 mg/kg masy ciała oraz PLC

3.6.2.1. 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 7.7. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena skuteczności				
Odpowiedź na leczenie i aktywność choroby	RA-BEAM	<p>Skale DAS28-CRP, DAS28-OB</p> <p>Aktywność choroby oceniano na podstawie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów (z 28 poddanych ocenie), ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby) oraz stężenia wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB) [Taylor 2017]. Wyniki w skali DAS28 mieszczą się w przedziale od 0 do 9,4 pkt [Fransen 2005].</p> <p>Aktywność choroby oceniano na podstawie wyniku w skali DAS28-CRP i DAS28-OB:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <2,6 – remisja choroby; ⊗ ≥2,6 i ≤3,2 – niska aktywność choroby. <p>Oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.</p>	<p>Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono remisję / niską aktywność choroby świadczy o większej skuteczności leczenia. Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Skalę DAS28 należy uznać za istotny klinicznie punkt końcowy, ponieważ służy do oceny istotnych klinicznie objawów choroby.</p> <p>Skala DAS28 została poddana walidacji z kryteriami radiologicznej oceny postępów choroby i funkcjonowaniem fizycznym (wskaźnikiem Mallaya, HAQ i siłą chwytu). Została ona uznana za skuteczne narzędzie służące do oceny aktywności RZS [Fransen 2005, Wells 2009a].</p> <p>Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt [Fransen 2005].</p>
	RA-BUILD	<p>Skale DAS28-CRP, DAS28-OB</p> <p>Aktywność choroby oceniano na podstawie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów (z 28 poddanych ocenie) oraz stężenia wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB) [Dougados 2017].</p> <p>Oceny dokonywano w 12. i 24. tygodniu trwania badania.</p>		
	I4V-MC-JADA	<p>Skale DAS28-CRP, DAS28-OB</p> <p>Aktywność choroby oceniano na podstawie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów (z 28 poddanych ocenie), globalnej oceny aktywności choroby przez chorego oraz stężenia wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB) [Keystone 2015].</p> <p>Aktywność choroby oceniano na podstawie wyniku w skali DAS28-CRP i DAS28-OB:</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> ⊕ <2,6 – remisja choroby; ⊕ ≤3,2 – niska aktywność choroby. 		
	RA-BEACON	<p>Skala DAS28-CRP, DAS28-OB</p> <p>Aktywność choroby oceniano za pomocą 28-stawowego wskaźnika aktywności choroby (na podstawie poziomu wysoce wrażliwego białka C-reaktywnego lub wskaźnika sedimentacji erytrocytów).</p> <p>Zmiana w skali DAS28-CRP od wizyty początkowej do tygodnia 12. była głównym drugorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Drugorzędowymi punktami końcowymi były:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zmiana w skali DAS28-CRP od wartości wyjściowej do 24 tyg.; ⊕ zmiana w skali DAS28-OB od wartości wyjściowej do 12 i 24. tyg.; ⊕ odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik DAS28-CRP ≤3,2 i DAS28-CRP <2,6 w tygodniu 12. i 24.; ⊕ odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik DAS28-OB ≤3,2 i DAS28-OB <2,6 w 12. i 24. tyg. 		
	Guidelli 2020, Fitton 2020	<p>Skale DAS28-CRP, DAS28-OB</p> <p>W badaniach oceniano zmianę aktywności choroby względem wartości początkowych oraz częstość występowania remisji, częstość występowania niskiej aktywności choroby, częstość występowania umiarkowanej aktywności choroby, a także częstość występowania wysokiej aktywności choroby.</p>		
	Spinelli 2020	<p>Skale DAS28-CRP, DAS28-OB</p> <p>Oceniano częstość występowania remisji choroby, częstość występowania niskiej aktywności choroby oraz zmianę aktywności choroby w skali DAS28-CRP względem wartości początkowych.</p>		
	RADIATE	<p>Skala DAS28</p> <p>Wynik w skali DAS28 był drugorzędowym punktem</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>kończącym badania.</p> <p>Aktywność choroby definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ DAS28 <3,2 – niska aktywność choroby; ⊕ DAS28 <2,6 – remisja choroby. <p>Oceny dokonywano w 24. tygodniu trwania badania.</p>		
	ORAL Step	<p>Skala DAS28-CRP, DAS28-OB</p> <p>Wskaźnik aktywności choroby DAS28-OB <2,6 (remisja zdefiniowana przez DAS). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania.</p> <p>Oceny dokonywano w 12. tygodniu trwania badania.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ średnia zmiana DAS28-OB i DAS28-CRP; ⊕ odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik DAS28-OB <2,6 i DAS28-CRP ≤3,2. <p>Oceny dokonywano na początku badania, w 2., 4., 12., 18. i 24. tygodniu trwania badania (dla DAS28-CRP) oraz w 2., 4. i 18. tygodniu trwania badania (dla DAS28-OB).</p>		
	RA-BEAM, I4V-MC-JADA, RA-BUILD, RA-BEACON	<p>Kryteria ACR20, ACR50, ACR70</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniana jest jako zmniejszenie o co najmniej 20%, 50% lub 70% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20%, 50% lub 70% wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ogólna aktywność choroby w ocenie chorego (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby); ⊕ ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby); ⊕ natężenie bólu w ocenie chorego (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większym natężeniu bólu); ⊕ stopień niepełnosprawności (oceniany za pomocną 	<p>Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie wg ACR20, ACR50 i ACR70 świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym, ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia, wykazano również korelację względem zwalidowanej, istotnej klinicznie skali DAS28 [Dougados 2009].</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>wskaźnika HAQ-DI w skali od 0 do 3, gdzie wyższy wynik świadczy o cięższej niepełnosprawności);</p> <p>⊕ stężenie wskaźników ostrej fazy (CRP lub OB).</p> <p>W badaniu <i>RA-BEAM</i> oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania [Taylor 2017].</p> <p>W badaniu <i>I4V-MC-JADA</i> oceny dokonywano w 12. i 24. tygodniu trwania badania [Keystone 2015].</p> <p>W badaniu <i>RA-BUILD</i> oceny dokonywano do 24. tygodnia trwania badania (w tygodniach 0, 1, 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20 i 24) [Dougados 2017].</p> <p>W badaniu <i>RA-BEACON</i> oceny dokonywano w 12. tygodniu trwania badania.</p>		
	RADIATE	<p>Kryteria ACR20, ACR50, ACR70</p> <p>Odpowiedź wg ACR20 była pierwszorzędnym punktem końcowym badania. Odpowiedzi wg ACR50, ACR70 były drugorzędowymi punktami końcowymi badania.</p> <p>Oceny dokonywano w 24. tygodniu trwania badania.</p>		
	ORAL Step	<p>Kryteria ACR20, ACR50, ACR70</p> <p>Wynik ACR20 wykazujący 20% lub większą poprawę w liczbie tkliwych i opuchniętych stawów oraz w trzech z pięciu pozostałych podstawowych miar ACR (ból, niepełnosprawność, CRP, ogólna ocena chorego i lekarza).</p> <p>Pierwszorzędowy punkt badania.</p> <p>Oceny dokonywano w 12. tygodniu trwania badania.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20, ACR50 i ACR70 (zdefiniowane jako odpowiednio $\geq 20\%$, 50% lub 70% poprawa w stosunku do wartości wyjściowej).</p> <p>Oceny dokonywano na początku badania, w 2., 4., 12., 18. i 24. tygodniu trwania badania.</p>		
	RA-BEAM, RA-BUILD,	<p>Skala CDAI</p> <p>Aktywność choroby oceniano na podstawie liczby bolesnych</p>	Wyższy odsetek chorych, u których	Wynik w skali CDAI jest prawdopodobnie istotnym klinicznie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	I4V-MC-JADA, RA-BEACON	<p>stawów (z 28 poddanych ocenie) oraz ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego i w ocenie lekarza (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby).</p> <p>Aktywność choroby w zależności od wartości w skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ≤2,8 – remisja choroby; ⊗ ≤10 – niska aktywność choroby. <p>W badaniu <i>RA-BEAM</i> oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BUILD</i> oceny dokonywano do 24. tygodnia trwania badania (w tygodniach 0, 1, 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20 i 24).</p> <p>W badaniu <i>I4V-MC-JADA</i> oceny dokonywano w 12. i 24. tygodniu trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEACON</i> oceny dokonywano w 12. i 24. tygodniu trwania badania.</p>	stwierdzono remisję / niską aktywność na podstawie skali CDAI choroby świadczy o większej skuteczności leczenia. Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.	<p>punktem końcowym z uwagi na ocenę istotnych klinicznie objawów choroby.</p> <p>Jako remisję choroby określa się uzyskanie ≤2,8 pkt w skali CDAI. Wartości odcięcia MCID poprawy wynoszą 12 pkt (u chorych z wysoką aktywnością choroby na początku leczenia, tj. CDAI >22 pkt), 6 pkt (u chorych z początkową umiarkowaną aktywnością choroby, tj. CDAI w zakresie 10-22 pkt) oraz 1 pkt (u chorych z niską aktywnością choroby na początku terapii, tj. CDAI <10 pkt) [Curtis 2015].</p>
	Guidelli 2020	<p>Skala CDAI</p> <p>W badaniu oceniano zmianę aktywności choroby względem wartości początkowych oraz częstość występowania remisji, częstość występowania niskiej aktywności choroby, częstość występowania umiarkowanej aktywności choroby, a także częstość występowania wysokiej aktywności choroby.</p>		
	RA-BEAM, RA-BUILD, I4V-MC-JADA, RA-BEACON	<p>Skala SDAI</p> <p>Aktywność choroby oceniano na podstawie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów (z 28 poddanych ocenie), ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego i w ocenie lekarza (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby) oraz stężenia białka CRP. Wyniki w skali mieszczą się w zakresie od 0,1 do 86,0 pkt.</p> <p>Aktywność choroby w zależności od wartości w skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ≤3,3 – remisja choroby; ⊗ ≤11 – niska aktywność choroby. 	Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono remisję / niską aktywność choroby wg skali SDAI świadczy o większej skuteczności leczenia. Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej	<p>Skalę SDAI uznaje się za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji ze skalą DAS28 [Aletaha 2005].</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Natomiast jako remisję choroby określa się uzyskanie ≤3,3 pkt w skali SDAI.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu <i>RA-BEAM</i> oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BUILD</i> oceny dokonywano do 24. tygodnia trwania badania (w tygodniach 0, 1, 2, 4, 8, 12, 14, 16, 20 i 24).</p> <p>W badaniu <i>I4V-MC-JADA</i> oceny dokonywano w 12. i 24. tygodniu trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEACON</i> oceny dokonywano w 12. i 24. tygodniu trwania badania.</p>	skuteczności leczenia.	
	RA-BEYOND	<p>Skala SDAI</p> <p>Aktywność choroby jako niską oceniano na podstawie odsetka chorych z wynikiem wyżej opisanej skali SDAI ≤ 11 pkt.</p>		
	Spinelli 2020	<p>Skala SDAI</p> <p>Oceniano częstość występowania remisji oraz niskiej aktywności choroby.</p>		
	ORAL Step	<p>Skala SDAI</p> <p>Dane dotyczące remisji choroby analizowano względem SDAI $\leq 3,3$.</p>		
	RA-BEAM, RA-BUILD, I4V-MC-JADA, RA-BEACON	<p>Skala VAS</p> <p>Za pomocą skali VAS o wartościach od 1 do 100 oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ogólną aktywność choroby w ocenie chorego; ⊕ ogólną aktywność choroby w ocenie lekarza. <p>W badaniu <i>RA-BEAM</i> oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BUILD</i> oceny dokonywano do 24. tygodnia trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>I4V-MC-JADA</i> oceny dokonywano w 12. i 24. tygodniu trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEACON</i> oceny dokonywano w 12. i 24. tygodniu trwania badania.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszej aktywności choroby, tj. o większej skuteczności leczenia.	<p>Wynik w skali VAS jest prawdopodobnie istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę istotnych klinicznie objawów choroby.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	RA-BEAM, RA-BUILD, I4V-MC-JADA, Fitton 2020	<p>Wskaźniki ostrej fazy</p> <p>Na podstawie zmiany wskaźnika CRP i OB względem wartości początkowych oceniano nasilenie stanu zapalnego u chorego. Fizjologiczne stężenie CRP u zdrowych ludzi mieści się w przedziale 0,2-2 mg/l. Rozpiętość wartości referencyjnych CRP dla rozpoznawania ostrych zapaleń mieści się w przedziale 0-10 mg/l.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEAM</i> oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BUILD</i> oceny dokonywano do 24. tygodnia trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>I4V-MC-JADA</i> oceny dokonywano w 12. i 24. tygodniu trwania badania.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszym nasileniu stanu zapalnego, tj. o większej skuteczności leczenia.	Ocena poziomu wskaźników ostrej fazy oraz stanu zapalnego jest prawdopodobnie istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę skuteczności leczenia. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
	Spinelli 2020	<p>Wskaźnik stanu zapalnego</p> <p>Wskaźnik stanu zapalnego oceniano na podstawie badania ultrasonograficznego w 4., 12., 24. i 48 tyg. obserwacji.</p>		
Ocena progresji radiologicznej	RA-BEAM	<p>Skala mTSS</p> <p>W badaniu jednym z głównych drugorzędowych punktów końcowych była ocena uszkodzenia stawów w 24. tygodniu względem wartości początkowych na podstawie zdjęć rentgenowskich ocenionych w skali mTSS.</p> <p>W ramach wskaźnika mTSS wartości oceniano w skali od 0 do 448. Zdjęcia rentgenowskie były odczytywane przez dwóch lekarzy radiologów, którzy nie znali przydziału do grup, tożsamości chorych, ani kolejności wykonywania zdjęć. W badaniu stosowano średnią ocen dwóch radiologów.</p> <p>Zmianę wskaźników dotyczących oceny stawów względem wartości początkowych oceniano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszym zniszczeniu strukturalnym stawów, tj. o większej skuteczności leczenia.	Zmiany radiologiczne są prawdopodobnie istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę skuteczności leczenia. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Oceniano minimalną wykrywalną zmianę (ang. <i>smallest detectable change</i>) oznaczającą najmniejszą różnicę między pomiarem początkowym a pomiarem w 24 tyg.
	RA-BUILD	<p>Skala mTSS</p> <p>W badaniu dodatkowym punktem końcowym była ocena uszkodzenia stawów na podstawie zdjęć rentgenowskich</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		ocenionych w skali mTSS. W badaniu <i>RA-BUILD</i> oceniono radiograficzne uszkodzenie stawów. Zdjęcia rentgenowskie wykonywano podczas wizyty przesiewowej i 24. tygodniu badania (jeśli ostatnie zdjęcie rentgenowskie było wykonane co najmniej 8 tygodni wcześniej) lub w momencie przejścia chorego na terapię ratunkową oraz po przerwaniu badania, jeśli od wykonania ostatniego radiogramu upłynęło >12 tygodni [<i>Dougados 2017</i>].		
	RA-BEYOND	Skala mTSS W badaniu raportowano częstość występowania braku progresji radiologicznej (zmiana w skali mTSS poniżej wartości najmniejszej wykrywalnej zmiany), a także średnie zmiany oceny radiologicznej względem wartości początkowych w ogólnej skali Sharpa, oceny wskaźnika nadżerek stawowych oraz oceny wskaźnika zwężenia szpar stawowych.		
Ocena stopnia uszkodzenia stawów	I4V-MC-JADA	Rezonans Magnetyczny (MRI) Za pomocą rezonansu magnetycznego oceniano uszkodzenia strukturalne. MRI uwidacznia zapalenie błony maziowej i kości oraz pozwala na rozróżnienie zahamowania nadżerek kości i utraty chrząstki w ciągu 12 tygodni; zahamowanie zapalenia błony maziowej w ciągu 2 tygodniu od rozpoczęcia aktywnej terapii; Ocenę prowadzono u chorych z ≥ 1 definitywną zmianą nadżerkową kości na początku w 12., 24. tygodniu trwania badania.	Zahamowanie ilości zmian nadżerkowych i zapalnych świadczy o większej skuteczności leczenia.	Badanie MRI jest bardziej czułe niż radiografia w zakresie wykrywania uszkodzeń stawów i umożliwia wizualizację stanu zapalnego błony maziowej i kości [<i>Peterfy 2019</i>]. Zmiany w obrazie MRI, podobnie jak ocena progresji radiologicznej jest zatem istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę skuteczności leczenia. Większy stopień uszkodzenia stawów świadczy o większej aktywności choroby (oraz jest związany z odczuwanym przez chorego bólem). Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena natężenia bólu	RA-BEAM, RA-BUILD, Guidelli 2020, Spinelli 2020	<p>Skala VAS</p> <p>Za pomocą skali VAS o wartościach od 1 do 100 oceniano natężenie bólu w ocenie chorego.</p> <p>W badaniach przedstawiono wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ oceny natężenia bólu w skali VAS; ⊕ zmiany w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych; ⊕ częstości występowania granicy pozostałego bólu równej ≤ 40, ≤ 20 i ≤ 10 mm; ⊕ częstości występowania redukcji bólu w skali VAS o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 70\%$. <p>W badaniu <i>RA-BEAM</i> oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BUILD</i> oceny dokonywano do 24. tygodnia trwania badania.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszym natężeniu bólu, tj. o większej skuteczności leczenia.	W przypadku chorych z RZS za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 11 pkt. w 100 mm skali VAS [Hawker 2011].
	ORAL Step	<p>Skala VAS</p> <p>Za pomocą skali VAS o wartościach od 1 do 100 oceniano natężenie bólu w ocenie chorego.</p> <p>Oceny dokonywano na początku badania, w 2., 4., 12., 18. i 24. tygodniu trwania badania.</p>		
	RA-BEAM, RA-BEACON	<p>Skala NRS</p> <p>Za pomocą skali NRS (na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników) oceniano m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ najgorsze uczucie bolesności stawów. <p>Wartość 0 oznaczała brak bólu stawów, a wartość 10 – najgorszy możliwy ból stawów.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEAM</i> oceny dokonano w 12. tygodniu trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEACON</i> oceny dokonywano na początku badania w 1., 2., 4. i kolejnym co 4 tygodniu aż do 24. tygodnia trwania badania.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszym natężeniu bólu stawów, tj. o większej skuteczności leczenia.	Za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 2 punkty lub o 30% w skali NRS [Dworkin 2005, Hawker 2011].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena porannej sztywności stawów	RA-BEAM, RA-BUILD	<p>Czas trwania porannej sztywności stawów – skala NRS</p> <p>Za pomocą skali NRS (na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników) oceniano m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie porannej sztywności. <p>Wartość 0 oznaczała brak sztywności, a wartość 10 – najgorszą możliwą sztywność.</p> <p>Jako maksymalny czas przyjęto 720 minut.</p> <p>W badaniach <i>RA-BEAM</i> i <i>RA-BUILD</i> oceny dokonywano w 12. tygodniu trwania badania [<i>Dougados 2017, Taylor 2017</i>].</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszej aktywności choroby, tj. o większej skuteczności leczenia.	
	RA-BEACON	<p>Czas trwania porannej sztywności stawów</p> <p>Oceny dokonano na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników. Chory wprowadzał w minutach (z 15-minutowymi przyrostami) czas trwania porannej sztywności stawów w dniu poprzedzającym wizytę kontrolną.</p> <p>Oceny dokonywano na początku badania w 1., 2., 4. i kolejnym co 4 tygodniu aż do 24. tygodnia trwania badania.</p>	Krótszy czas trwania porannej sztywności stawów o mniejszej aktywności choroby, tj. o większej skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Ocena jakości życia	RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON	<p>Nasilenie zmęczenia – skala NRS</p> <p>Za pomocą skali NRS (na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników) oceniano m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie zmęczenia (najwyższa wartość w czasie ostatnich 24 godzin). <p>Wartość 0 oznaczała brak zmęczenia, a wartość 10 – najgorsze zmęczenie.</p> <p>W badaniach <i>RA-BEAM</i> i <i>RA-BUILD</i> oceny dokonano w 12. tygodniu trwania badania [<i>Dougados 2017, Taylor 2017</i>].</p> <p>W badaniu <i>RA-BEACON</i> oceny dokonywano na początku badania w 1., 2., 4. i kolejnym co 4 tygodniu aż do 24. tygodnia trwania badania.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszym zmęczeniu (lepszej jakości życia), tj. o większej skuteczności leczenia.	Za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 2 punkty lub o 30% w skali NRS [<i>Dworkin 2005, Hawker 2011</i>].
	I4V-MC-JADA, RA-BEAM, RA-BUILD	<p>Wskaźnik HAQ-DI</p> <p>Wskaźnik HAQ-DI służy do oceny funkcjonowania fizycznego (niepełnosprawności) chorego i jest on elementem ocenianym</p>	Niższy wynik świadczy o niższym stopniu niepełnosprawności	Za minimalną istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o $\geq 0,22$ pkt. [<i>Keystone 2017</i>].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>w ramach kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ, ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>). Składa się on z 20 pytań pogrupowanych w osiem kategorii dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Skala ta posiada 25 możliwych wartości (np. 0, 0,125, 0,250, 0,375 ... 3) [Bruce 2003, Azevedo 2015].</p> <p>Niepełnosprawność u chorych oceniano na podstawie odsetka chorych z poprawą wyniku wyżej opisanego wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt lub $\geq 0,3$ pkt.</p> <p>Wartości wskaźnika wyraża się w skali od 0 do 3 pkt.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEAM</i> oceny dokonywano w 12., 24. i 52. tygodniu trwania badania [Taylor 2017].</p> <p>W badaniach <i>I4V-MC-JADA</i> i <i>RA-BUILD</i> oceny dokonywano w 12. i 24. tygodniu trwania badania [Keystone 2015, Dougados 2017].</p>	(lepszej jakości życia), tj. o większej skuteczności leczenia.	
	RA-BEACON	<p>Wskaźnik HAQ-DI</p> <p>Wskaźnik HAQ-DI służy do oceny funkcjonowania fizycznego (niepełnosprawności) chorego. Składa się z 24 pytań odnoszących się do 8 kategorii dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Chorzy dokonują oceny na podstawie stopnia trudności (0 = bez trudności, 1 = z pewną trudnością, 2 = z dużymi trudnościami i 3 = niezdolne do wykonania). Wyniki dla każdej z kategorii zostały uśrednione w celu obliczenia wskaźnika niepełnosprawności funkcjonalnej.</p> <p>Wartości wskaźnika wyraża się w skali od 0 do 3 pkt.</p> <p>Oceny dokonywano na początku badania w 12. i 24. tygodniu trwania badania.</p>		
	RA-BEYOND	<p>Wskaźnik HAQ-DI</p> <p>Niepełnosprawność u chorych oceniano na podstawie odsetka chorych z poprawą wyniku wyżej opisanego wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt.</p>		
	ORAL Step	<p>Wskaźnik HAQ-DI</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Średnia zmiana sprawności fizycznej (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) mierzona za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (HAQ-DI) w stosunku do wartości początkowej. Wartości wskaźnika wyraża się w skali od 0 do 3 pkt. (punktacja 0–1 ogólnie reprezentuje łagodne do umiarkowanych trudności fizyczne, punktacja 1–2 reprezentuje umiarkowaną do ciężkiej niepełnosprawność, natomiast 2–3 oznacza ciężką lub bardzo poważną niepełnosprawność).</p> <p>Oceny dokonywano w 12. tygodniu trwania badania.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności: średnia zmiana HAQ-DI w stosunku do wartości początkowej oraz wskaźnik poprawy wyniku HAQ-DI wynoszące $\geq 0,5$ jednostki.</p> <p>Oceny dokonywano na początku badania, w 2., 4., 12., 18. i 24. tygodniu trwania badania.</p>		
	RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON	<p>Kwestionariusz WPAI-RA</p> <p>Pomiar wpływu ogólnego stanu zdrowia i nasilenia objawów na wydajność pracy i regularne czynności. Zawiera 6 pozycji obejmujących ogólną produktywność pracy (zdrowie), ogólną produktywność pracy (objaw), ograniczenie regularnych czynności (zdrowie) i ograniczenie regularnych czynności (objaw) w ciągu ostatnich 7 dni. Wyniki obliczane są jako procent utraty wartości.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEACON</i> oceny dokonywano na początku badania w 12. i 24. tygodniu trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEAM</i> oceny dokonywano na początku badania w 2., 4., 12. i 24. tygodniu trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BUILD</i> oceny dokonywano na początku badania w 2., 4. a następnie co 4 tygodnie do 24. tygodnia trwania badania.</p>	<p>Wyższe wartości procentowe wskazują na większą niepełnosprawność i niższą produktywność, tj. świadczą o mniejszej skuteczności leczenia.</p>	<p>MCID dla kwestionariusza WPAI-RA zdefiniowano jako 7% bezwzględną zmianę wyniku [<i>Fleischmann 2016</i>].</p>
	RA-BEACON, RA-BUILD	<p>Kwestionariusz SF-36</p> <p>Miernik jakości życia związanej ze zdrowiem zgłaszany przez chorych. Składa się z 36 pytań obejmujących 8 dziedzin</p>	<p>Wyższe wyniki świadczą o lepszym stanie zdrowia lub</p>	<p>Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) wynosząca 5 została użyta do oceny klinicznego znaczenia zmian w</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zdrowia: funkcjonowanie fizyczne, ból ciała, ograniczenia roli spowodowane problemami emocjonalnymi, ogólne postrzeganie zdrowia, zdrowie psychiczne, funkcje społeczne i witalność. Każda domena jest oceniana poprzez zsumowanie poszczególnych pozycji i przekształcenie wyników w skalę od 0 do 100.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEACON</i> oceny dokonywano na początku badania w 4. tygodniu i kolejnym co 4 tygodnie aż do 24. tygodnia trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BUILD</i> oceny dokonywano na początku badania oraz w 4. tygodniu i następnie co 4 tygodnie do 24. tygodnia trwania badania.</p>	<p>funkcjonowaniu, tj. o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>punktacji SF-36 (zarówno w zakresie domen, jak i składników), a także wykonano analizę wrażliwości z MCID równym 2,5 [<i>Smolen 2016</i>].</p>
	<p>RA-BEACON, RA-BUILD</p>	<p>Kwestionariusz EQ-5D</p> <p>EQ-5D-5L składa się z 2 elementów: opisowego systemu zdrowia respondenta oraz oceny jego aktualnego stanu zdrowia za pomocą skali VAS (punktacja od 0 do 100). System opisowy obejmuje 5 następujących kategorii: mobilność, dbanie o własne zdrowie, zwykłe czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każda kategoria oceniana jest na 5 poziomach: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i ekstremalne problemy. Respondent proszony jest o wskazanie swojego stanu zdrowia poprzez zaznaczenie (lub postawienie krzyżyka) w rubryce związanej z najbardziej odpowiednim stwierdzeniem w każdym z 5 wymiarów.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEACON</i> oceny dokonywano na początku badania w 4. tygodniu i kolejnym co 4 tygodnie aż do 24. tygodnia trwania badania.</p> <p>W badaniu <i>RA-BUILD</i> oceny dokonywano na początku badania oraz w 4. tygodniu i następnie co 4 tygodnie do 24. tygodnia trwania badania.</p>	<p>Wyższe wyniki wskazują na wyższą jakość życia chorych tj. świadczą o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>MID dla kwestionariusza EQ-5D zmienia się w zależności od aktywności i czasu trwania choroby oraz niepełnosprawności fizycznej. Reakcję na zmianę oceniano za pomocą wielkości efektu (ES), której wartość od 0,2 do 0,5 jest zwykle uważana za istotną wartość dla MID. Chorzy byli stratyfikowani według wyjściowego DAS28 na grupy remisji, niskiej, umiarkowanej i wysokiej aktywności choroby, średnie zmiany (SD) w wyniku EQ-5D wynosiły odpowiednio -0,0002 (0,15), 0,017 (0,15), 0,032 (0,13) i 0,58 (0,12) z ES wynoszącym odpowiednio 0,001, 0,11, 0,23 i 0,49.</p> <p>Po stratyfikacji według wartości wyjściowych J-HAQ na grupy z niską (J-HAQ <0,5), umiarkowaną (0,5≤J-HAQ <1,5) i wysoką (J-HAQ ≥1,5) niepełnosprawnością fizyczną, średnie zmiany (SD) w wyniku EQ-5D wynosiły odpowiednio 0,004</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>(0,13), 0,027 (0,12) i 0,032 (0,13) z ES odpowiednio 0,03, 0,21 i 0,24.</p> <p>Po stratyfikacji według początkowego czasu trwania choroby na grupy <2 lat, 2-5 lat, 5-10 lat i ≥10 lat, średnie zmiany (SD) w wyniku EQ-5D wyniosły odpowiednio 0,043 (0,12), 0,021 (0,16), 0,015 (0,16) i 0,014 (0,16) z ES odpowiednio 0,33, 0,16, 0,09 i 0,08.</p> <p>MID dla kwestionariusza EQ-5D u chorych z wyjściowym DAS28 >3,2, wyjściowym J-HAQ >0,5 i czasem trwania choroby <5 lat wykazano jako równe 0,036 z ES o wartości 0,39 [Hoshi 2014].</p>
	RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON	<p>Wskaźnik FACIT-F</p> <p>Zmęczenie u chorych oceniano na podstawie wskaźnika FACIT-F. Skala FACIT-F to składający się z 13 pozycji, specyficzny dla objawów kwestionariusz, oceniający nasilenie zmęczenia i jego wpływu na codzienne czynności i funkcjonowanie chorego w ciągu ostatnich 7 dni. Ocena obejmuje wartości od 0 („w ogóle”) do 4 („bardzo”). Wartość wskaźnika wyraża się w skali 0 – 52.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEAM</i> oceny dokonywano w 4., 8., 12., 16., 20., 24., 28., 32., 40. i 52. tygodniu trwania badania [Fautrel 2019]</p> <p>W badaniu <i>RA-BUILD</i> oceny dokonywano w 4., 8., 12., 16., 20. i 24. tyg. trwania badania [Emery 2017].</p> <p>W badaniu <i>RA-BEACON</i> oceny dokonywano na początku badania w 4. tygodniu i kolejnym co 4 tygodniu aż do 24. tygodnia trwania badania.</p>	<p>Wyższy wynik świadczy o mniejszym zmęczeniu (lepszej jakości życia), tj. o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Za klinicznie istotne uznano zmianę o 3-4 pkt. Do oceny istotności klinicznej zmian w punktacji FACIT-F użyto wartości 3,56 [Smolen 2016, Emery 2017, Keystone 2017].</p>
	ORAL Step	<p>Skala FACIT-F</p> <p>Ocena nasilenia zmęczenia z wykorzystaniem skali FACIT-F</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		(13-punktowy kwestionariusz z zakresem punktacji 0–52). Drugorzędowy punkt końcowy badania. Oceny dokonywano w 18. tygodniu trwania badania.		
Ocena bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	RA-BEAM	<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 (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie, czy działanie niepożądane. Zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</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 	<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>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>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>Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ częstość występowania zgonów; ⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych; ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych; ⊕ wyniki badań laboratoryjnych. <p>Zdarzenia niepożądane w badaniu <i>RA-BEAM</i> w poszczególnych kategoriach zaprezentowano, gdy występowały u co najmniej 2% chorych a grupie <i>BAR+MTX</i>.</p>		
	<i>I4V-MC-JADA, RA-BEACON, RA-BUILD</i>	<p>Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych; ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych; ⊕ wyniki badań laboratoryjnych. 		
	<i>RA-BEYOND</i>	<p>Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ częstość występowania zgonów; ⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych; ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. 		
	<i>Guidelli 2020</i>	<p>Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane. 		
	<i>Fitton 2020</i>	Oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych.		
	<i>Spinelli 2020</i>	Oceniano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych oraz wyniki badań		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja*	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		laboratoryjnych.		
	RADIATE	Oceniano następujące kategorie punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zdarzenia niepożądane; ⊗ infekcje; ⊗ reakcje na wlew. 		
	ORAL Step	Oceniano następujące kategorie punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych; ⊗ ciężkość zdarzeń niepożądanych; Oceny dokonywano na początku badania, w 2., 4., 12., 18. i 24. tygodniu trwania badania; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kliniczne testy laboratoryjne (ocena podczas każdej wizyty); ⊗ ceny czynności życiowych i badania fizykalne (ocena podczas każdej wizyty). 		

*definicje z badań dla komparatorów (TOF i TCZ) wyróżniona jasnoszarym tłem

3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- dokument *EMA 2016* [EMA 2016];
- Charakterystykę Produktu Leczniczego Olumiant® [ChPL Olumiant®];
- dokument odnaleziony na stronie FDA [FDA 2020];
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) [ADDRReports];
- dane z bazy WHO UMC [WHO UMC].

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2016*.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 5 publikacji opisujących badania kliniczne, przy czym wszystkie miały status trwających (aktywnych). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

3.7. Ocena homogeniczności

Porównanie bezpośrednie BAR vs csDMARDs

W powyższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe zestawienia, na podstawie których porównano badania *RA-BEAM*, *RA-BUILD* oraz *I4V-MC-JADA* pod względem metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych.

Ocena homogeniczności została przeprowadzona dla tych zestawień badań, które potencjalnie mogłyby być wspólnie metaanalizowane.

Homogeniczność badań *RA-BEAM*, *RA-BUILD* oraz *I4V-MC-JADA* oceniano w większości domen jako wysoką lub średnią. Rozbieżności odnotowano w odniesieniu do danych demograficznych, tj. liczebności grup badanych, oceny w skali mTSS oraz odsetka chorych obecnie stosujących tylko MTX. Uznano jednak, że mimo tych rozbieżności ogólną homogeniczność tych badań należy uznać za średnią i wyniki tych badań mogą zostać poddane metaanalizie.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań I4V-MC-JADA, RA-BEAM i RA-BUILD

Cecha	Porównywane badania						Homogeniczność
	RA-BEAM		RA-BUILD		I4V-MC-JADA		
	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	
Liczba chorych	487	488	227	228	52	98	Niska
Liczba mężczyzn (%)	112 (23,0)	106 (21,7)	40 (17,6)	39 (17,1)	15 (28,8)	13 (13,3)	Średnia
Wiek, średnia (SD) [lata]	54 (2)	53 (2)	51,8 (12)	51,4 (13)	53 (10)	49 (12)	Wysoka
Czas trwania RZS, średnia (SD) [lata]	10,3 (9)	10,4 (9)	7,7 (8)	7,2 (8)	5,3 (4,5)	5,4 (4,3)	Średnia
Dodatni wynik testu na obecność ACPA, n (%)	427 (87,7)	424 (86,9)	163 (71,8)	172 (75,4)	37 (71,2)	61 (62,2)	Średnia
Dodatni wynik testu na obecność RF, n (%)	439 (90,1)	451 (92,4)	173 (76,2)	171 (75,0)	40 (76,9)	64 (65,3)	Średnia
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]	22 (23)	20 (21)	14 (15)	18 (20)	11,4 (16,9)	14,0 (23,5)	Średnia
Poziom OB, średnia (SD) [mm/godzinę]	49 (26)	49 (26)	41 (24)	44 (25)	35,4 (17,2)	39,9 (20,9)	Wysoka
Wynik DAS28-CRP, średnia (SD)	5,8 (0,9)	5,7 (1,0)	5,6 (0,9)	5,5 (0,9)	5,3 (1,0)	5,5 (0,9)	Wysoka
Wynik DAS28-OB, średnia (SD)	6,5 (0,9)	6,4 (1,0)	6,2 (0,9)	6,2 (1,0)	6,0 (0,9)	6,3 (0,8)	Wysoka
Ocena aktywności choroby w skali SDAI, średnia (SD)	40 (13)	40 (13)	38 (12)	37 (12)	36,3 (12,2)	38,6 (12,5)	Wysoka

Cecha		Porównywane badania						Homogeniczność
		RA-BEAM		RA-BUILD		I4V-MC-JADA		
		Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	
Ocena aktywności choroby w skali CDAI, średnia (SD)		38 (12)	38 (13)	36 (12)	35 (12)	35,2 (12,2)	37,1 (12,3)	Wysoka
Liczba obrzękniętych stawów (spośród 66 ocenianych), średnia (SD)		15 (8)	16 (9)	14 (7)	13 (7)	14,8 (7,5)	15,8 (8,6)	Wysoka
Liczba bolesnych stawów (spośród 68 ocenianych stawów), średnia (SD)		23 (13)	23 (14)	24 (14)	24 (15)	19,9 (12,7)	22,2 (12,1)	Wysoka
Ocena w skali mTSS, średnia (SD)	Ogółem	43 (50)	45 (50)	24 (40)	19 (31)	b/d	b/d	Niska (w przypadku badania I4V-MC-JADA brak możliwości oceny ze względu na brak danych)
	Wskaźnik nadżerek stawowych	25,1 (28)	26,8 (29)	15 (23)	12 (19)	b/d	b/d	
	Wskaźnik zwężenia szpar stawowych	17,3 (23)	18,2 (23)	9 (18)	7 (14)	b/d	b/d	
Liczba stosowanych wcześniej csDMARDs, n (%)	1	243 (49,9)	204 (41,8)	98 (43,2)	96 (42,1)	b/d	b/d	Wysoka (w przypadku badania I4V-MC-JADA brak możliwości oceny ze względu na brak danych)
	2	138 (28,3)	169 (34,6)	68 (30,0)	81 (35,5)	b/d	b/d	
	≥3	106 (21,8)	114 (23,4)	60 (26,4)	50 (21,9)	b/d	b/d	
Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów, n (%)		275 (56,5)	290 (59,4)	115 (50,7)	114 (50,0)	20 (38,5)	51 (52,0)	Wysoka

Cecha			Porównywane badania						Homogeniczność
			RA-BEAM		RA-BUILD		I4V-MC-JADA		
			Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	
Obecnie stosowany csDMARDS, n (%)	Tylko MTX	413 (84,8)	398 (81,6)	114 (50,2)	109 (47,8)	51 (98,1)	98 (100,0)	Niska	
Główne kryteria włączenia i wykluczenia chorych			<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 r.ż.; rozpoznanie aktywnego RZS o aktywności od umiarkowanej do wysokiej; niewystarczająca odpowiedź na leczenie MTX. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie biologicznego leku DMARD w wywiadzie; nieprawidłowości wyników wybranych badań laboratoryjnych; niedawno przebyte poważne klinicznie zakażenie. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 r.ż.; rozpoznanie aktywnego RZS o aktywności od umiarkowanej do wysokiej; niewystarczająca odpowiedź na leczenie (pomimo wcześniejszej terapii) lub nietolerancja na ≥1 lek z grupy csDMARDS <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie biologicznego leku DMARD w wywiadzie; nieprawidłowości w wybranych badaniach laboratoryjnych; klinicznie istotne choroby współistniejące, w tym zakażenia. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18–75 r.ż.; rozpoznanie RZS o aktywności choroby umiarkowanej lub wysokiej; niewystarczająca odpowiedź na leczenie MTX. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie biologicznego leku DMARD w wywiadzie; obecna lub przebyta niedawno infekcja, w tym aktywna lub utajona gruźlica; GFR <50 ml/min; wszelkie przypadki przewlekłej choroby wątroby lub stężenie AST/AIAT >3xGGN lub bilirubina całkowita ≥1,5xGGN. 	Wysoka			
Interwencja			BAR w dawce 4 mg/dobę + leczenie wspomagające (tj. lek/leki z grupy csDMARDS)	PLC + leczenie wspomagające (tj. lek/leki z grupy csDMARDS)	BAR w dawce 4 mg/dobę + leczenie wspomagające (tj. lek/leki z grupy csDMARDS)	PLC + leczenie wspomagające (tj. lek/leki z grupy csDMARDS)	BAR w dawce 4 mg/dobę + leczenie wspomagające (tj. lek/leki z grupy csDMARDS)	PLC + leczenie wspomagające (tj. lek/leki z grupy csDMARDS)	Wysoka

Cecha	Porównywane badania						Homogeniczność
	RA-BEAM		RA-BUILD		I4V-MC-JADA		
	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	
	grupy csDMARDs)		grupy csDMARDs)		grupy csDMARDs)		
Leczenie wspomagające	<p>Wszyscy chorzy otrzymywali dodatkowe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MTX – powyżej 99% chorych; ⊗ hydroksychlorochinę – 30 (6,2%) chorych w grupie BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 44 (9,0%) chorych; ⊗ SSZ – 40 (8,2%) chorych w grupie BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 40 (8,2%) chorych; ⊗ chlorochinę – 4 (0,8%) chorych w grupie BAR+MTX, a w grupie PLC+csDMARD 3 (0,6%) chorych; ⊗ bucylaminę – 2 (0,4%) chorych w grupie BAR+MTX oraz 1 (%) chory w grupie PLC+MTX; ⊗ LEF – 1 (0,2%) chory w grupie PLC+MTX; ⊗ azatioprynę – 1 (0,2%) chory w grupie PLC+MTX. 		<p>W czasie trwania badania chorzy otrzymywali dodatkowe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MTX – 173 (76,2%) chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 168 (73,7%) chorych; ⊗ hydroksychlorochinę – 54 (23,8%) chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 54 (23,7%) chorych; ⊗ SSZ – 22 (9,7%) chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 23 (10,1%) chorych; ⊗ chlorochinę – 3 (1,3%) chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 3 (1,3%) chorych; ⊗ bucylaminę – 1 (0,4%) chory z grupy BAR+csDMARD; ⊗ LEF – 29 (12,8%) chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 28 (12,3%) chorych; ⊗ azatioprynę – 3 (1,3%) chorych 		<p>W czasie badania chorzy otrzymywali dodatkowe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MTX – 98,1% chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 100% chorych; ⊗ hydroksychlorochinę – 13,5% chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 16,3% chorych; ⊗ SSZ – 17,3% chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 14,3% chorych; ⊗ prednizon – 38,5% chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 52% chorych. 		Wysoka

Cecha	Porównywane badania						Homogeniczność
	RA-BEAM		RA-BUILD		I4V-MC-JADA		
	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	
			z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 1 (0,4%) chorych; <ul style="list-style-type: none"> ⊕ cyklosporynę – 1 (0,4%) chory w grupie PLC+csDMARD; ⊕ minocyklinę – 1 (0,4%) chory w grupie PLC-csDMARD; ⊕ mizorybinę – 1 (0,4%) chory w grupie BAR+csDMARD; ⊕ takrolimus – 1 (0,4%) chory w grupie PLC+csDMARD. 				
Wspólne punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • remisja aktywności choroby; • ocena progresji radiologicznej; <ul style="list-style-type: none"> • ocena natężenia bólu; • ocena porannej sztywności stawów; <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia; • profil bezpieczeństwa. 						Wysoka
Metodyka badania	Randomizacja	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Wysoka
	Zaślepienie	Tak, podwójne	Tak, podwójne	Tak, podwójne	Tak, podwójne	Tak, podwójne	Wysoka
	Liczba ośrodków	281	182	69	69	69	Średnia
	Ocena w skali Jadad	5/5	4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	Wysoka

Cecha	Porównywane badania						Homogeniczność
	RA-BEAM		RA-BUILD		I4V-MC-JADA		
	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	Grupa badana (BAR+ csDMARD)	Grupa kontrolna (PLC+ csDMARD)	
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ I etap: 24 tygodnie ⊕ II etap od 24. do 52. tygodnia* ⊕ III etap: około 28 dni – przedłużona obserwacja chorych* 		24 tygodnie		<ul style="list-style-type: none"> ⊕ I etap: 12. tyg. **; ⊕ II etap od 12. do 24. tyg.; ⊕ III etap: otwarte 2 letnie przedłużenie badania lub około 28 dni – przedłużona obserwacja chorych 		Wysoka

*chorym z grupy PLC+MTX w 24. tygodniu zamieniono leczenie na BAR+MTX, dlatego w niniejszej analizie uwzględniano wyniki uzyskane tylko dla maksymalnie 24 tygodni obserwacji

**w 12. tygodniu badania chorzy zrandomizowani pierwotnie do grup PLC i BAR 1 mg byli ponownie randomizowani do grupy chorych otrzymujących BAR w dawce 4 mg/dobę lub BAR w dawce 2 mg/2 razy na dobę, dlatego w niniejszej analizie uwzględniano wyniki uzyskane tylko dla maksymalnie 12 tygodni obserwacji

Porównanie pośrednie BAR vs TOF

W celu wykonania porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa BAR vs TOF w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia Programu lekowego do analizy włączono jedno badanie randomizowane podwójnie zaślepienie (*RA-BEACON*), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo BAR z PLC oraz 1 badanie randomizowane podwójnie zaślepienie (*ORAL Step*) oraz 1 analizę zbiorczą badań RCT (*Charles-Shoeman 2016*), w których porównywano TOF z PLC. Podejście do testowanej hipotezy we wszystkich badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (ang. *superiority*). Wiarygodność badania dla BAR oraz badania dla TOF oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. Okres obserwacji w badaniu *RA-BEACON* wynosił 24 tygodnie (po ukończeniu badania chorzy mogli wziąć udział w długoterminowym badaniu, w którym stosowali BAR 4 mg lub byli poddani obserwacji dodatkowo przez około 28 dni od zakończenia leczenia). W badaniu *ORAL Step* okres obserwacji wynosił 6 miesięcy, jednakże dla porównania TOF vs PLC były to 3 miesiące (około 13 tygodni) – po 3. miesiącu chorzy zmieniali leczenie na TOF w dawce 5 lub 10 mg.

Baricytynib w badaniu *RA-BEACON* i tofacytynib w badaniu *ORAL Step* stosowano zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych dla poszczególnych leków.

We wszystkich analizowanych badaniach w grupach kontrolnych chorym podawano placebo. Zarówno w grupach badanych, jak i kontrolnych większość chorych stosowała leczenie wspomagające, które obejmowało głównie metotreksat, glikokortykosteroidy, leki z grupy NLPZ, leki przeciwmalaryczne. Leczenie wspomagające stosowane było w stałych dawkach. W przypadku badań *RA-BEACON* i *ORAL Step* podobny odsetek chorych stosował glikokortykosteoidy (54,2-65,9%), natomiast terapia MTX stosowana była u mniejszego odsetka chorych w badaniu *RA-BEACON* (nie więcej niż 85% chorych) niż w badaniu *ORAL Step* (wszyscy chorzy).

W badaniu *RA-BEACON* grupa badana liczyła 177 chorych, a w grupa kontrolna 176 chorych. Z kolei w przypadku badania *ORAL Step* dla komparatora grupa badana liczyła 133 chorych oraz 132 chorych w grupie kontrolnej. Analiza zbiorcza *Charles-Shoeman 2016* obejmowała natomiast 259 chorych w grupie TOF oraz 193 chorych w grupie PLC.

Do badań włączano chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby. Średni wynik DAS28-CRP w badaniach wynosił 5,4-5,9 (w analizie zbiorczej *Charles-Shoeman 2016* nie podano wartości DAS28-CRP), natomiast DAS28-OB 6,4-6,6. W przypadku oceny aktywności w skali SDAI średni wynik wahał się od 39,9 do 43, a w przypadku skali CDAI od 38,3 do 41.

We wszystkich badaniach udział wzięli chorzy, u których odnotowano niepowodzenie terapii co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa. Odsetek chorych uprzednio leczonych jednym inhibitorem TNF-alfa był nieco niższy w badaniu *RA-BEACON* (58,8% w grupie badanej i 59,1% w grupie kontrolnej) niż w badaniu *ORAL Step* (63,2% w grupie badanej i 65,2% w grupie kontrolnej). W przypadku wcześniejszego leczenia dwoma inhibitorami TNF-alfa odsetki były zbliżone w obu badaniach, natomiast częstość uprzedniego leczenia ≥ 3 inhibitorami TNF-alfa była wyższa w przypadku badania *RA-BEACON* (10,2% chorych w grupie BAR i 10,8% chorych w grupie PLC) niż w przypadku badania *ORAL Step* (8,3% chorych w grupie TOF i 6,8% chorych w grupie PLC).

Homogeniczność badań w zakresie wcześniejszego leczenia bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa oceniono jako niską. W przypadku badania *RA-BEACON* 37,9% chorych w grupie BAR oraz 35,2% chorych w grupie PLC stosowało uprzednio terapię biologiczną inną niż inhibitory TNF-alfa. W przypadku badania *ORAL Step* odsetek ten był ponad dwukrotnie mniejszy i wynosił odpowiednio 15,8% w grupie TOF oraz 10,6% w grupie PLC. W przypadku analizy zbiorczej *Charles-Shoeman 2016* wśród chorych w grupie TOF 23,9% stosowało inne leki bDMARDs, a w grupie PLC 19,7%. Można zatem stwierdzić, że populacja chorych w badaniu *RA-BEACON* była bardziej obciążona pod względem wcześniejszego leczenia niż w przypadku badań dla komparatora.

Ogólnie dla porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa BAR i TOF homogeniczność badań oceniono natomiast jako wysoką.

Tabela poniżej zawiera szczegółową ocenę homogeniczności badań.

Tabela 6.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań dla BAR i TOF

Cecha		Porównywane badania						Homogeniczność
		RA-BEACON		Charles-Schoeman 2016 ^{^^}		ORAL Step		
		Grupa badana (BAR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TOF)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TOF)	Grupa kontrolna (PLC)	
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	177	176	259	193	133	132	Wysoka
	Liczba mężczyzn (%)	28 (15,8)	31 (17,6)	41 (15,8)	35 (18,1)	20 (15,0)	26 (19,7)	Wysoka
	Wiek, średnia (SD) [lata]	56 (11)	56 (11)	54,7 (11,1)	54,0 (11,6)	55,4 (11,5)	54,4 (11,3)	Wysoka
	Czas trwania RZS, średnia (SD) [lata]	14 (9) ^{###}	14 (10) ^{###}	12,1 (9,1)	11,2 (8,6)	13,0 (1,2; 55,0)*	11,3 (0,4; 47,0)*	Wysoka
	Dodatni wynik testu na obecność ACPA, n (%)	119 (67,2)	125 (71,0)	164 (63,3 ^{^^^})	121 (62,7)	89 (68,5)/N=130	97 (75,8)/N=128	Wysoka
	Dodatni wynik testu na obecność RF, n (%)	128 (72,3)	130 (73,9)	169 (65,3 [#])	120 (62,2)	80 (60,6)/N=132	86 (65,6)/N=131	Średnia
	Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]	20 (25)	21 (25)	19,6 (25,7)	15,7 (18,8)	183,8 (261,9) [^]	159,1 (186,7) [^]	Wysoka
	Poziom OB, średnia (SD) [mm/godzinę]	48 (26)	47 (24)	47,1 (26,0)	45,7 (24,0)	47,8 (26,1)	46,7 (24,6)	Wysoka
	Wynik DAS28-CRP, średnia (SD)	5,9 (1,0)	5,9 (0,9)	b/d	b/d	5,4 (1,0)	5,4 (1,0)	Wysoka (w przypadku publikacji Charles-Schoeman 2016 porównanie niemożliwe ze względu na brak wystarczających danych)
	Wynik DAS28-OB, średnia (SD)	6,6 (1,1)	6,6 (0,9)	6,5 (1,0)	6,4 (1,1)	6,5 (1,1)	6,4 (1,1)	Wysoka

Cecha		Porównywane badania						Homogeniczność
		RA-BEACON		Charles-Schoeman 2016 ^{^^}		ORAL Step		
		Grupa badana (BAR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TOF)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TOF)	Grupa kontrolna (PLC)	
Ocena aktywności choroby w skali SDAI, średnia (SD)		42 (14)	43 (14)	40,7 (13,4)	39,9 (13,7)	b/d	b/d	Wysoka (w przypadku badania ORAL Step porównanie niemożliwe ze względu na brak wystarczających danych)
Ocena aktywności choroby w skali CDAI, średnia (SD)		40 (14)	41 (13)	38,6 (12,5)	38,3 (13,3)	b/d	b/d	Wysoka (w przypadku badania ORAL Step porównanie niemożliwe ze względu na brak wystarczających danych)
Liczba obrzękniętych stawów (spośród 66 ocenianych), średnia (SD)		16 (9)	17 (11)	16,1 (9,4)	16,8 (10,6)	16,2 (10,1)	17,2 (10,7)	Wysoka
Liczba bolesnych stawów (spośród 68 ocenianych stawów), średnia (SD)		28 (16)	28 (16)	28,8 (16,7)	27,8 (16,9)	28,4 (18,3)	28,2 (16,7)	Wysoka
Stosowanie wcześniej inhibitorów TNF-alfa, n (%)		174 (98,3)	173 (98,3)	244 (94,2)	185 (95,9)	132 (99,2)**	132 (100,0)	Wysoka
Liczba stosowanych wcześniej inhibitorów TNF-alfa, n (%)	1	104 (58,8)	104 (59,1)	120 (60,9)/N=197 ^{&}	97 (62,6)/N=155 ^{&}	84 (63,2)***	86 (65,2)	Wysoka
	2	52 (29,4)	50 (28,4)	b/d ^{##}	b/d ^{##}	37 (27,8)	37 (28,0)	Wysoka
	≥3	18 (10,2)	19 (10,8)			11 (8,3)	9 (6,8)	Średnia

Cecha		Porównywane badania						Homogeniczność
		RA-BEACON		Charles-Schoeman 2016 ^{^^}		ORAL Step		
		Grupa badana (BAR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TOF)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TOF)	Grupa kontrolna (PLC)	
	Wcześniejsze leczenie bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa, n (%)	67 (37,9)	62 (35,2)	62 (23,9)	38 (19,7)	21 (15,8)	14 (10,6)	Niska
	Terapia wspomagająca z GKS, n (%)	96 (54,2)	116 (65,9)	b/d	b/d	85 (63,9)	83 (62,9)	Wysoka (w przypadku publikacji <i>Charles-Shoeman 2016</i> porównanie niemożliwe ze względu na brak wystarczających danych)
	Terapia wspomagająca z MTX, n (%)	150 (84,7)	143 (81,3)	b/d	b/d	Wszyscy chorzy		Średnia (w przypadku publikacji <i>Charles-Shoeman 2016</i> porównanie niemożliwe ze względu na brak wystarczających danych)
Główne kryteria włączenia i wykluczenia chorych		Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 r.ż.; rozpoznanie RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności; stosowanie ≥1 inhibitora TNF-alfa lub innego leku bDMARD. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków biologicznych w wywiadzie w czasie 		Prawdopodobnie takie jak w przypadku badania <i>ORAL Step</i> (publikacja <i>Charles-Shoeman 2016</i> stanowi analizę zbiorczą, do której włączono m.in. badanie <i>ORAL Step</i>).		Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 r.ż.; rozpoznanie aktywnego RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na podstawie kryteriów ACR 1987; odnotowanie niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na leczenie ≥1 inhibitorem TNF-alfa; stosowanie doustnie lub dożylnie MTX przez ≥4 miesiące przed otrzymaniem pierwszej dawki zaplanowanego leczenia. Dawki MTX musiały być stabilne przez co najmniej 6 tygodni przed 		Wysoka

Cecha	Porównywane badania						Homogeniczność
	RA-BEACON		Charles-Schoeman 2016 ^{^^}		ORAL Step		
	Grupa badana (BAR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TOF)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TOF)	Grupa kontrolna (PLC)	
	28 dni od planowanej randomizacji.				przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe lub nawracające zakażenia, w tym zakażenie <i>Mycobacterium tuberculosis</i> w postaci utajonej lub nieodpowiednio leczonej; • nowotwór złośliwy obecnie lub odnotowany w wywiadzie, z wyjątkiem odpowiednio leczonego lub usuniętego raka podstawnkomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry bez przerzutów lub raka szyjki macicy w postaci <i>in situ</i>. 		
Interwencja	BAR otrzymywany doustnie w dawce 4 mg raz dziennie (dawkowanie zgodne z ChPL Olumiant®)	PLC	TOF otrzymywany doustnie w dawce 5 mg dwa razy dziennie (dawkowanie zgodne z ChPL Xeljanz®)	PLC	TOF otrzymywany doustnie w dawce 5 mg dwa razy dziennie (dawkowanie zgodne z ChPL Xeljanz®)	PLC	Wysoka
Leczenie wspomagające	Chorzy mogli stosować MTX, hydroksychlorochinę, sulfasalazynę, azatioprynę		Prawdopodobnie takie jak w przypadku badania <i>ORAL Step</i> (publikacja <i>Charles-Shoeman 2016</i> stanowi analizę zbiorczą,		Chorzy stosowali MTX w stabilnych dawkach. Dozwolono także stosowanie leków przeciwmalarycznych, również w stabilnych dawkach (przez co najmniej		Wysoka

Cecha		Porównywane badania					Homogeniczność	
		RA-BEACON		Charles-Schoeman 2016 ^{^^}		ORAL Step		
		Grupa badana (BAR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TOF)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TOF)		Grupa kontrolna (PLC)
		w stałych dawkach. Dozwolone było także stosowanie NLPZ, leków przeciwbólowych, kwasu foliowego, prednizonu.	do której włączono m.in. badanie ORAL Step).		8 tygodni przed podaniem pierwszej dawki zaplanowanego leczenia). Inne leki z grupy DMARDs (biologiczne lub niebiologiczne) były niedozwolone – stosowanie tych leków zostało zakończone przed pierwszym podaniem dawki zaplanowanej terapii. Leki z grupy NLPZ, selektywnych inhibitorów COX-2 lub glikokortykoidów (dawka ≤10 mg na dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu) były dozwolone do stosowania, ale należało przyjmować ich stabilną dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki zaplanowanej terapii, a także schemat ich dawkowania powinien być stabilny w 3. miesiącu badania.			
Wspólne punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • remisja aktywności choroby; • niska aktywność choroby; • odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR; <ul style="list-style-type: none"> • ocena natężenia bólu w skali VAS; • ocena aktywności choroby w skali VAS; <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia; • profil bezpieczeństwa. 					Wysoka	
Metodyka badania	Randomizacja	Tak	Analiza zbiorcza obejmowała wieloośrodkowe badania RCT obejmująca m.in. badanie ORAL Step. W publikacji nie		Tak, chorych randomizowano z wykorzystaniem automatycznego internetowego lub telefonicznego systemu randomizacji		Wysoka	

Cecha		Porównywane badania					Homogeniczność	
		RA-BEACON		Charles-Schoeman 2016 ^{^^}		ORAL Step		
		Grupa badana (BAR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TOF)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TOF)		Grupa kontrolna (PLC)
Zaślepienie	Tak, podwójne z dodatkowym maskowaniem (ang. <i>double-dummy</i>)		przedstawiono szczegółowych opisów metodyki każdego z włączonych badań.		Tak, podwójne		Wysoka	
Liczba ośrodków	178				82		Średnia	
Ocena w skali Jadad	5/5				5/5		Wysoka	
Okres obserwacji	24 tygodnie ¹²		Około 13 tygodni (dla porównania TOF vs PLC)		Około 13 tygodni (dla porównania TOF vs PLC)		Wysoka	

*średnia (zakres)

**jeden chory leczony był uprzednio lekiem biopodobnym do etanerceptu

***u jednego chorego nie odnotowano niepowodzenia leczenia

[^]stężenie CRP wyrażone w jednostce nmol/l

^{^^}publikacja *Charles-Shoeman 2016* stanowi analizę zbiorczą badań II i III fazy dla TOF, w tym badania *ORAL Step*. Autorzy publikacji analizowali populację tych badań z uwzględnieniem podziału na dwie podgrupy chorych: wcześniej nieleczonych bDMARDs oraz z odnotowanym niepowodzeniem leczenia bDMARDs

^{^^^}w publikacji podano odsetek równy 63,2%. Nie jest znana przyczyna rozbieżności

[#]w publikacji podano odsetek równy 65,2%. Nie jest znana przyczyna rozbieżności

¹² chorzy po ukończeniu badania mogli wziąć udział w długoterminowym badaniu dodatkowym lub byli poddani obserwacji przez około 28 dni od zakończenia okresu leczenia. Chorzy, którzy przystąpili do długoterminowego przedłużenia badania, nadal pozostawali zaślepieni na otrzymywany lek. Chorzy przyjmujący BAR kontynuowali terapię w przypisanej dawce, a osoby przydzielone do grupy placebo otrzymywały BAR w dawce 4 mg

##w publikacji podano informację, że wśród chorych stosujących tylko inhibitory TNF-alfa (bez innych bDMARDs), kilka inhibitorów anty-TNF stosowało 77 (39,1%)/N=197 chorych w grupie TOF 5 mg oraz 58 (37,4%)/N=155 chorych w grupie PLC. Inhibitory TNF-alfa oraz inne bDMARDs stosowało z kolei 47 (18,1%) chorych z grupy TOF 5 mg oraz 30 (15,5%) chorych z grupy PLC

###czas od wystąpienia objawów. Czas od rozpoznania RZS (średnia (SD)) wynosił odpowiednio 12 (9) lat w grupie BAR 4 mg i 13 (9) lat w grupie PLC &chorzy stosujący tylko inhibitory TNF-alfa

Porównanie pośrednie BAR vs TCZ

W celu wykonania porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa BAR vs TOF w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia Programu lekowego do analizy włączono jedno badanie randomizowane podwójnie zaślepienie (*RA-BEACON*), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo BAR z PLC oraz 1 badanie randomizowane podwójnie zaślepienie (*RADIATE*), w których porównywano TCZ z PLC. Podejście do testowanej hipotezy we wszystkich badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (ang. *superiority*). Wiarygodność badania dla BAR oceniono za pomocą skali Jadad na maksymalną liczbę punktów, natomiast badanie *RADIATE* na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (autorzy badania nie podali opisu metody randomizacji i zaślepienia). Okres obserwacji w badaniu *RA-BEACON* wynosił 24 tygodnie (po ukończeniu badania chorzy mogli wziąć udział w długoterminowym badaniu, w którym stosowali BAR 4 mg lub byli poddani obserwacji dodatkowo przez około 28 dni od zakończenia leczenia). W badaniu *RADIATE* okres obserwacji również wynosił maksymalnie 24 tygodnie.

Baricytynib w badaniu *RA-BEACON* i tocilizumab w badaniu *RADIATE* stosowano zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych dla poszczególnych leków.

We wszystkich analizowanych badaniach w grupach kontrolnych chorym podawano placebo. Zarówno w grupach badanych, jak i kontrolnych większość chorych stosowała leczenie wspomagające (obejmujące metotreksat, glikokortykosteroidy, leki z grupy NLPZ, leki przeciwmalaryczne). W przypadku badania *RA-BEACON* 54,2% chorych w grupie BAR i 65,9% chorych w grupie PLC stosowało dodatkowo GKS, natomiast w badaniu *RADIATE* odsetki te wynosiły 51,8% chorych w grupie TCZ i 58,2% chorych w grupie PLC. Metotreksat w badaniu *RA-BEACON* stosowało 84,7% chorych zrandomizowanych do grupy BAR oraz 81,3% chorych z grupy kontrolnej, natomiast w badaniu *RADIATE* wszyscy chorzy stosowali metotreksat.

W badaniu *RA-BEACON* grupa badana liczyła 177 chorych, a w grupa kontrolna 176 chorych. W badaniu *RADIATE* dla komparatora grupa badana liczyła 170 chorych oraz 158 chorych w grupie kontrolnej. Liczebność grup w obu badaniach była zatem zbliżona.

Do badań włączano chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby. Średni wynik DAS28-CRP na początku badania *RA-BEACON* wynosił 5,9 w grupie BAR i PLC,

natomiast DAS28-OB przyjmował wartość 6,6. W badaniu *RADIATE* średnia wyniku DAS28 wynosiła ok. 6,8, przy czym nie określono czy oceny dokonywano na podstawie poziomu CRP czy OB. Ze względu na brak danych w badaniu *RADIATE* ocena homogeniczności badań w przypadku oceny aktywności choroby w skali SDAI i CDAI nie jest możliwa.

We wszystkich badaniach udział wzięli chorzy, u których odnotowano niepowodzenie terapii co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa. Odsetek chorych uprzednio leczonych jednym inhibitorem TNF-alfa w badaniu *RA-BEACON* wynosił ok. 59% chorych w grupie BAR i PLC, natomiast w badaniu *RADIATE* 50% chorych w grupie TCZ oraz ok. 42% chorych w grupie badanej. Z kolei dwoma inhibitorami TNF-alfa w badaniu *RA-BEACON* było uprzednio leczonych ok. 29% chorych w grupie BAR oraz ok. 28% chorych w grupie PLC. W badaniu *RADIATE* odsetki te były wyższe i wynosiły ok. 32% chorych w grupie TCZ i ok. 44% chorych w grupie PLC. Wcześniejsze stosowanie ≥ 3 inhibitorów TNF-alfa raportowano u 10,2% chorych w grupie BAR oraz 10,8% chorych w grupie PLC (badanie *RA-BEACON*) oraz u 18,2% chorych w grupie TCZ i 13,9% chorych w grupie PLC (badanie *RADIATE*).

Homogeniczność badań w zakresie wcześniejszego leczenia bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa oceniono jako niską. W przypadku badania *RA-BEACON* 37,9% chorych w grupie BAR oraz 35,2% chorych w grupie PLC stosowało uprzednio terapię biologiczną inną niż inhibitory TNF-alfa. W przypadku badania *RADIATE* odsetek chorych stosujących takie terapie nie jest możliwy do precyzyjnego określenia, natomiast biorąc pod uwagę brak takich danych w charakterystyce chorych na początku badania, a także kryteria włączenia w badaniu można przypuszczać, że chorzy nie stosowali wcześniej innych bDMARDs niż inhibitory TNF-alfa.

Homogeniczność badań *RA-BEACON* i *RADIATE* oceniono w większości domen jako wysoką lub średnią. Ogólną homogeniczność tych badań dla porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa BAR i TCZ oceniono też jako średnią.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową ocenę homogeniczności badań.

Tabela 7.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań dla BAR i TCZ

Cecha		Porównywane badania				Homogeniczność
		RA-BEACON		RADIATE		
		Grupa badana (BAR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TCZ)	Grupa kontrolna (PLC)	
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	177	176	170	158	Wysoka
	Liczba mężczyzn (%)	28 (15,8)	31 (17,6)	27 (15,9)	33 (20,9)	Wysoka
	Wiek, średnia (SD) [lata]	56 (11)	56 (11)	53,9 (12,7)	53,4 (13,3)	Wysoka
	Czas trwania RZS, średnia (SD) [lata]	14 (9)***	14 (10)***	12,6 (9,3)	11,4 (9,2)	Wysoka
	Dodatni wynik testu na obecność ACPA, n (%)	119 (67,2)	125 (71,0)	b/d	b/d	Ocena homogeniczności niemożliwa do wykonania ze względu na brak wystarczających danych
	Dodatni wynik testu na obecność RF, n (%)	128 (72,3)	130 (73,9)	134 (78,8)	119* (75,3)	Wysoka
	Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]	20 (25)	21 (25)	28,0 (33,7)	37,1 (41,2)	Średnia
	Poziom OB, średnia (SD) [mm/godzinę]	48 (26)	47 (24)	49,1 (27,9)	54,6 (32,7)	Wysoka
	Wynik DAS28-CRP, średnia (SD)	5,9 (1,0)	5,9 (0,9)	6,79 (0,93)**	6,80 (1,06)**	Ocena homogeniczności niemożliwa do wykonania ze względu na brak wystarczających danych (autorzy badania RADIATE nie określili, czy ocena wykonywana była na podstawie CRP czy OB)
	Wynik DAS28-OB, średnia (SD)	6,6 (1,1)	6,6 (0,9)			

Cecha		Porównywane badania				Homogeniczność
		RA-BEACON		RADIATE		
		Grupa badana (BAR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TCZ)	Grupa kontrolna (PLC)	
Ocena aktywności choroby w skali SDAI, średnia (SD)		42 (14)	43 (14)	b/d	b/d	Ocena homogeniczności niemożliwa do wykonania ze względu na brak wystarczających danych
Ocena aktywności choroby w skali CDAI, średnia (SD)		40 (14)	41 (13)	b/d	b/d	Ocena homogeniczności niemożliwa do wykonania ze względu na brak wystarczających danych
Liczba obrzękniętych stawów (spośród 66 ocenianych), średnia (SD)		16 (9)	17 (11)	18,9 (10,9)	18,9 (11,1)	Wysoka
Liczba bolesnych stawów (spośród 68 ocenianych stawów), średnia (SD)		28 (16)	28 (16)	31,7 (15,4)	30,4 (16,8)	Wysoka
Stosowanie wcześniej inhibitorów TNF-alfa, n (%)		174 (98,3)	173 (98,3)	170 (100,0)	158 (100,0)	Wysoka
Liczba stosowanych wcześniej inhibitorów TNF-alfa, n (%)	1	104 (58,8)	104 (59,1)	85 (50,0)	66 (41,8)	Średnia
	2	52 (29,4)	50 (28,4)	54 (31,8)	70 (44,3)	Średnia
	≥3	18 (10,2)	19 (10,8)	31 (18,2)	22 (13,9)	Średnia

Cecha		Porównywane badania				Homogeniczność
		RA-BEACON		RADIATE		
		Grupa badana (BAR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TCZ)	Grupa kontrolna (PLC)	
Wcześniejsze leczenie bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa, n (%)	67 (37,9)	62 (35,2)	b/d, biorąc pod uwagę kryteria włączenia chorych do badania prawdopodobnie chorzy nie stosowali wcześniej innych bDMARDs niż inhibitory TNF-alfa		Niska	
	Terapia wspomagająca z GKS, n (%)	96 (54,2)	116 (65,9)	88 (51,8)	92 (58,2)	Średnia
	Terapia wspomagająca z MTX, n (%)	150 (84,7)	143 (81,3)	170 (100,0)	158 (100,0)	Średnia
Główne kryteria włączenia i wykluczenia chorych		Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznanie RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności; stosowanie ≥ 1 inhibitora TNF-alfa. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków biologicznych w wywiadzie w czasie 28 dni od planowanej randomizacji. 		Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznanie aktywnego RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności; brak odpowiedzi lub nietolerancja leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa w czasie ostatniego roku; zakończenie leczenia etanerceptem, infliksimabem lub adalimumabem, leflunomidem i wszystkimi DMARDs innymi niż MTX przed otrzymaniem zaplanowanej w badaniu terapii. Kryteria wykluczenia:		Wysoka

Cecha	Porównywane badania				Homogeniczność
	RA-BEACON		RADIATE		
	Grupa badana (BAR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TCZ)	Grupa kontrolna (PLC)	
			<ul style="list-style-type: none"> • nowotwór złośliwy lub nawracające zakażenia w wywiadzie; • przyjmowanie leków niszczących komórki (ang. <i>cells depleting agents</i>); • rozpoznana aktywna gruźlica, zapalenie wątroby typu B lub C. 		
Interwencja	BAR otrzymywany doustnie w dawce 4 mg raz dziennie (dawkowanie zgodne z ChPL Olumiant®)	PLC	TCZ otrzymywany dożylnie w dawce 8 mg/kg masy ciała podawany raz na 4 tygodnie (dawkowanie zgodne z ChPL RoActemra®)	PLC	Wysoka
Leczenie wspomagające	Chorzy mogli stosować MTX, hydroksychlorochinę, sulfasalazynę, azatioprynę w stałych dawkach. Dozwolone było także stosowanie NLPZ, leków przeciwbólowych, kwasu foliowego, prednizonu.		Wszyscy chorzy otrzymywali MTX (10–25 mg tygodniowo) i kwas foliowy. Inne DMARD nie były dozwolone. Chorzy mogli przyjmować doustne kortykosteroidy (w ustabilizowanej dawce 10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu) i/lub niesteroidowe leki przeciwzapalne.		Wysoka

Cecha		Porównywane badania				Homogeniczność
		RA-BEACON		RADIATE		
		Grupa badana (BAR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TCZ)	Grupa kontrolna (PLC)	
Wspólne punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • remisja aktywności choroby; • niska aktywność choroby; • odpowiedź na leczenie na podstawie wg kryteriów ACR; <ul style="list-style-type: none"> • ocena aktywności choroby w skali VAS; <ul style="list-style-type: none"> • ocena natężenia bólu; • ocena jakości życia; • profil bezpieczeństwa¹³. 				Wysoka
Metodyka badania	Randomizacja	Tak		Tak		Wysoka
	Zaślepienie	Tak, podwójne z dodatkowym maskowaniem (ang. <i>double-dummy</i>)		Tak, podwójne		Wysoka
	Liczba ośrodków	178		b/d (podano informację, że badanie było prowadzone w Ameryce Północnej i zachodniej Europie)		Brak wystarczających danych do wykonania oceny
	Ocena w skali Jadad	5/5		3/5 (brak opisu metody randomizacji i zaślepienia)		Średnia

¹³ wykonano porównanie pośrednie w zakresie częstości występowania zgonów i częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Odstąpiono od wykonywania porównania pośredniego w zakresie częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze względu na możliwe ryzyko rozbieżnej definicji zdarzeń, tj. w badaniu RA-BEACON raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*), podczas gdy autorzy badania RADIATE raportowali zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse event*)

Cecha	Porównywane badania				Homogeniczność
	RA-BEACON		RADIATE		
	Grupa badana (BAR)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (TCZ)	Grupa kontrolna (PLC)	
Okres obserwacji	24 tygodnie ¹⁴		24 tygodnie		Wysoka

*brak możliwości dopasowania dokładnej liczby n chorych na podstawie podanego odsetka chorych. Liczba chorych mogła wynosić również 118 (74,7%) chorych

**w publikacji nie określono czy wynik DAS28 obliczony został na podstawie CRP czy OB

***czas od wystąpienia objawów. Czas od rozpoznania RZS (średnia (SD)) wynosił odpowiednio 12 (9) lat w grupie BAR 4 mg i 13 (9) lat w grupie PLC

¹⁴ chorzy po ukończeniu badania mogli wziąć udział w długoterminowym badaniu dodatkowym lub byli obserwowani przez około 28 dni od zakończenia okresu leczenia. Chorzy którzy przystąpili do długoterminowego przedłużenia badania, nadal pozostawali zaślepieni na otrzymywany lek. Chorzy przyjmujący BAR kontynuowali terapię w przypisanej dawce, a osoby przydzielone do grupy placebo otrzymywały BAR w dawce 4 mg.

3.8. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Olumiant®] 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 7.10);
 - w przypadku ramienia interwencji badanej ekstrahowano wyniki jedynie dla dawkowania BAR równym 4 mg raz na dobę. Nie ekstrahowano wyników przedstawionych łącznie dla różnych schematów dawkowania BAR;
 - w przypadku włączonych badań RCT nie ekstrahowano wyników dla punktów końcowych, dla których dane przedstawiono tylko dla jednego z ramion badania;
 - w przypadku badań długookresowych dla BAR ekstrahowano tylko te wyniki, które odnosiły się tylko do chorych leczonych BAR w dawce 4 mg zarówno w badaniu podstawowym, jak i w jego przedłużonej fazie;
 - ekstrahowano wyniki uzyskane jedynie po 12 i 24 tygodniach oraz, jeśli były dostępne, także wyniki uzyskane w dłuższych okresach obserwacji. Mając na uwadze sposób monitorowania skuteczności leczenia w Programie lekowym uznano, że te okresy obserwacji są kluczowe do oceny skuteczności terapii BAR;
 - wartość odchylenia standardowego z SE oraz 95% CI obliczano, jeżeli było to konieczne do wykonania dalszych obliczeń;
 - w przypadkach, gdy liczba chorych n została obliczona samodzielnie na podstawie podanych przez autorów publikacji odsetków oraz braku możliwości dokładnego dopasowania odsetków przy prezentacji wyników przyjmowano podejście konserwatywne (tj. w przypadku pozytywnych punktów końcowych zaniżano liczbę chorych, u których wystąpił efekt w grupie interwencji badanej, a w grupie komparatora zawiżano. W przypadku negatywnych punktów końcowych postępowano odwrotnie);
 - z publikacji *Taylor 2018* nie ekstrahowano wyników związanych ze zmianami w profilu lipidowym chorych, ponieważ w wymienionej publikacji zostały one przedstawione
-

bardzo szczegółowo, podczas gdy podstawowe informacje na temat zmian w profilu lipidowym zostały przedstawione w pozostałych publikacjach do badań *RA-BEAM*, *RA-BUILD* oraz *RA-BEACON*, które w opinii analityków są wystarczające do oceny wpływu terapii BAR na profil lipidowy chorych na RZS;

- gdy wyniki dla danego punktu końcowego zostały przedstawione w ramach wykresu oraz jako dane stabelaryzowane w tabelach wynikowych przedstawiano tylko dane stabelaryzowane i odstępowano od samodzielnego odczytywania wykresów ze względu na możliwe ryzyko niedokładności własnych oszacowań;
- w przypadku porównania pośredniego nie ekstrahowano wyników dla punktów końcowych, dla których ze względu na brak podanej miary rozrzutu nie było możliwe określenie istotności statystycznej uzyskanej różnicy pomiędzy interwencją a komparatorem.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.9.

W związku z zastosowaniem odpowiedniej metody randomizacji, podwójnego zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego ze wszystkimi ocenianymi kategoriami w przypadku badań *RA-BEAM* i *RA-BEACON* określono jako niskie.

W przypadku badań *RA-BUILD* i *I4V-MC-JADA* ryzyko błędu związanego z niemal wszystkimi ocenianymi kategoriami również oceniano jako niskie. Wyjątek w obu badaniach stanowiła ocena ryzyka błędu systematycznego związanego z metodą utajnienia kodu randomizacji – z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w opisach badań ryzyko błędu było niemożliwe do określenia.

W przypadku badań dla komparatorów ryzyko błędu związanego z ocenianymi kategoriami oceniono jako niskie z wyjątkiem ryzyka związanego z utajnieniem kodu randomizacji, ze względu na brak wystarczających informacji umożliwiających określenie ryzyka.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RA-BEAM, RA-BUILD oraz RA-BEACON wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	RA-BEAM		RA BUILD		Badanie RA-BEACON	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)						
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Chorzy byli losowo przydzielani do jednego z trzech schematów leczenia z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do otrzymywania raz dziennie placebo lub BAR w dawkach 2 mg lub 4 mg dodatkowo do jakichkolwiek innych terapii podstawowych stosowanych w stabilnych schematach dawkowania, ze stratyfikacją według regionu i obecności nadżerek stawów (tak/nie) na centralnie odczytywanych radiogramach uzyskanych podczas badania przesiewowego. Chorzy z GFR ≥ 40 oraz < 60 ml/min/1,73 m ² otrzymywali BAR w dawce 2mg.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy byli losowo przydzielani do jednego z trzech schematów leczenia z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS) oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Każdemu choremu przydzielono opakowania BAR/PLC oraz strzykawki zawierające maskowany produkt badany ADA/PLC, przy użyciu systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej.	Niskie ryzyko błędu	Brak danych na temat utajenia kodu randomizacji.	Ryzyko błędu niemożliwe do określenia	Każdemu choremu przydzielono opakowania zawierające BAR oraz PLC przy użyciu IVRS. Personel wprowadzał numer potwierdzenia znajdujący się na opakowaniach badanego produktu do	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	RA-BEAM		RA BUILD		Badanie RA-BEACON	
					IVRS przed wydaniem opakowania choremu.	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Każdemu choremu przydzielono opakowania BAR/PLC oraz strzykawki zawierające maskowany produkt badany ADA/PLC, przy użyciu systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej. Od drugiej wizyty (tydzień 0.) każdy chory otrzymywał maskowany produkt badany.	Niskie ryzyko błędu	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie z podwójnym maskowaniem. Każdemu choremu przydzielono opakowania zawierające BAR oraz PLC przy użyciu IVRS. Personel wprowadzał numer potwierdzenia znajdujący się na opakowaniach badanego produktu do IVRS przed wydaniem opakowania choremu.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie podano szczegółowych informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Radiogramy były oceniane centralnie przez dwie wykwalifikowane osoby, które nie znały kolejności chronologicznej, tożsamości pacjentów i grupy leczzonej.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie podano szczegółowych informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Aby zachować zaślepienie badania, minimalna liczba osób z personelu firmy Lilly zapozna się z tabelą randomizacji i przydziałami	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	RA-BEAM		RA BUILD		Badanie RA-BEACON	
					leczenia przed zakończeniem badania.	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)						
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu

Tabela 9.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania I4V-MC-JADA według zaleceń Cochrane

Domena	Badanie I4V-MC-JADA	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych przydzielono losowo w stosunku 2:1:1:1:1 odpowiednio do grup: PLC, BAR podawany w dawkach: 1 mg lub 2 mg lub 4 mg lub 8 mg na dobę. Po 12 tyg. przeprowadzono re-randomizację ze stratyfikacją względem zmniejszonej liczby bolesnych i obrzękniętych stawów w grupach PLC i BAR 1 mg do grup BAR podawanym w dawce 2 mg/2 razy na dobę i BAR 4 mg na dobę	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak danych na temat utajenia kodu randomizacji.	Ryzyko błędu niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie	Niskie ryzyko błędu
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)	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie podano szczegółowych informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	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)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		

Domena	Badanie I4V-MC-JADA	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu

Tabela 10.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań dla komparatorów według zaleceń Cochrane

Domena	Badanie ORAL Step	Ocena ryzyka	Badanie RADIATE	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja z wykorzystaniem z wykorzystaniem automatycznego internetowego lub telefonicznego systemu randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Chorych losowo przydzielono do grup przyjmujących tocilizumab (TCZ) w dawce 8 mg/kg, TCZ 4 mg/kg lub placebo (PLC) wraz z metotreksatem (MTX) dożylnie co 4 tygodnie.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak danych na temat utajenia kodu randomizacji.	Ryzyko błędu niemożliwe do określenia	Brak danych na temat utajenia kodu randomizacji.	Ryzyko błędu niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie	Niskie ryzyko błędu	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie <i>ORAL Step</i>	Ocena ryzyka	Badanie <i>RADIATE</i>	Ocena ryzyka
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)	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie podano szczegółowych informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Niskie ryzyko błędu	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie. Osoby oceniające były zaślepienie na dane takie jak poziom CRP, OB oraz przydział leczenia.	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)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

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 odpowiedzi na leczenie bądź brak odpowiedzi na leczenie) 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 występowanie 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. stężenie wskaźników ostrej fazy) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)¹⁵ 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.

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).

¹⁵ 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. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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

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.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [Wells 2009].

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 11.
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
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
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.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

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.

3.11. Ocena skuteczności BAR+csDMARD względem PLC+csDMARD w warunkach pierwszej linii leczenia

Skuteczność baricytynibu względem leczenia konwencjonalnego u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej lub wysokiej oceniono na podstawie badań *RA-BEAM* (publikacje *Keystone 2017, Taylor 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Fautrel 2019* i *Michaud 2019*), *RA-BUILD* (publikacje *Emery 2017, Dougados 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Thudium 2020*) oraz *I4V-MC-JADA* (*Keystone 2015, Peterfy 2019*) względem następujących punktów końcowych:

- ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby:
 - ocena w skalach SDAI, CDAI, DAS28;
 - odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR;
 - ocena zmiany średnich wartości wskaźników ostrej fazy (CRP i OB);
 - ocena aktywności choroby w wizualnej skali analogowej VAS dokonywana przez badacza lub chorego;
 - ocena obrzęknięcia i bolesności stawów;
- ocena progresji radiologicznej choroby:
 - skala mTSS;
- ocena stopnia uszkodzenia stawów na podstawie rezonansu magnetycznego (MRI);
- ocena poziomu biomarkerów uszkodzenia stawów;
- ocena natężenia bólu odczuwanego przez chorego (w skali VAS i NRS);
- ocena porannej sztywności stawów:
 - czas trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego (wskaźnik MJS);
 - ocena sztywności stawów przez chorego w skali numerycznej NRS;
- ocena jakości życia:
 - ocena stopnia niepełnosprawności (wskaźnik HAQ-DI);
 - ocena zmęczenia przez chorego w skali numerycznej NRS;
 - ocena funkcjonalna chorych wg wskaźnika FACIT-F;

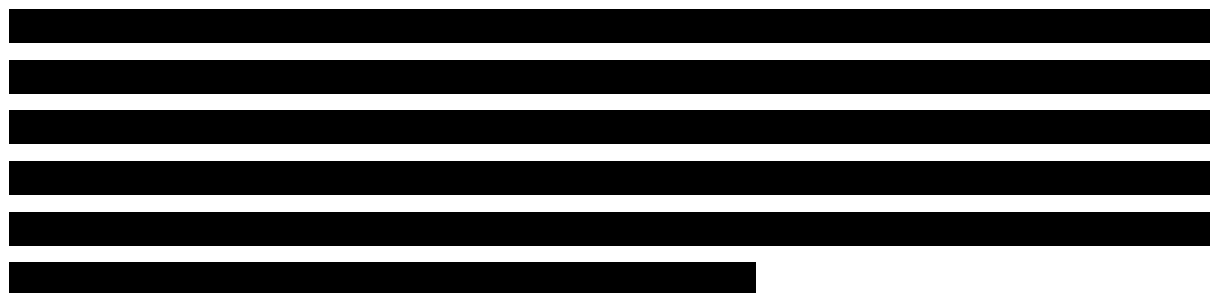
- ocena produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-RA;
- ocena produktywności raportowana przez chorych;
- ocena jakości życia wg formularza SF-36;
- ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D.

Na podstawie powyższych badań maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było wykonanie porównania BAR+csDMARD z PLC+csDMARD wynosił 24 tygodnie.

Populacją wnioskowaną w ramach niniejszej analizy są chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, którzy mogliby być leczeni w ramach Programu lekowego B.33 (w warunkach pierwszej linii leczenia w programie).

We włączonych badaniach natomiast populację stanowili chorzy na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, a więc była to populacja szersza niż wnioskowana.

Wyniki dla podgrupy chorych na RZS o aktywności umiarkowanej we włączonych publikacjach są ograniczone (publikacje dotyczące analizy zbiorczej badań *RA-BEAM* i *RA-BUILD – Kremer 2018* i *Van Vollenhoven 2018*), dlatego poniżej przedstawiono dodatkowo porównanie oceny skuteczności dla odpowiedzi na leczenie w podgrupach chorych na RZS o aktywności umiarkowanej i wysokiej na podstawie danych nieopublikowanych otrzymanych od Wnioskodawcy.



Szczegółowe wyniki oceny skuteczności dla chorych w podgrupach, jak i populacji ogólnej znajdują się poniżej.

3.11.1. Odpowiedź na leczenie

Wyniki dla podgrup chorych z umiarkowaną i wysoką aktywnością choroby na podstawie danych od Wnioskodawcy

[Redacted content]

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą skali DAS28 oraz według kryteriów ACR.

Odpowiedź na leczenie w skali DAS28

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dane szczegółowe przedstawia tabela poniżej.

Wyniki w populacji ogólnej na podstawie publikacji odnalezionych podczas przeglądu systematycznego

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej lub podgrupach chorych na podstawie danych opublikowanych.

3.11.1.1. Remisja aktywności choroby

W badaniu fazy IIb *I4V-MC-JADA* remisję aktywności choroby w skali DAS28-CRP po 12 tygodniach leczenia odnotowano u 36,5% chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD tylko u 4,1% chorych. Według skali DAS28-OB odsetki chorych z remisją wynosiły 25% i 1,0% chorych odpowiednio w grupie BAR+csDMARD i PLC+csDMARD. Z kolei według skali SDAI remisja choroby wystąpiła u 17,3% chorych z grupy badanej i u 1,0% chorych z grupy kontrolnej. Wystąpienie remisji według skali CDAI raportowano u 21,2% chorych w grupie BAR+csDMARD oraz u 1,0% chorych w grupie PLC+csDMARD. Różnice pomiędzy grupami były **istotnie statystycznie** na korzyść interwencji badanej.

Remisję choroby w badaniu *RA-BEAM*, w zależności od rodzaju zastosowanej skali do oceny aktywności choroby, po 12 tygodniach leczenia stwierdzono u ok. 8% do ok. 24% chorych leczonych BAR+csDMARD oraz u od ok. 2% do 4% chorych w grupie PLC+csDMARD. Po 24 tygodniach terapii odsetki te wynosiły 16-34,5% w grupie BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 3,1-7,8%. Najwyższe odsetki uzyskania remisji stwierdzano na podstawie analizy wyników w skali DAS28-CRP.

W przypadku badania *RA-BUILD* remisję RZS po 12 tygodniach terapii BAR odnotowano u 8,8-26,0% chorych, a w grupie PLC+csDMARD u 0,9-9,2% chorych, zależnie od zastosowanej skali oceny. Po 24 tygodniach leczenia BAR+csDMARD odsetki te wynosiły 15-33%, a w grupie chorych otrzymujących PLC+csDMARD ok. 4% do 11%.

W przypadku obu punktów czasowych oraz każdej zastosowanej skali remisja aktywności RZS, a także w przypadku wyników metaanalizy badań remisja choroby występowała **istotnie statystycznie** częściej w grupie BAR+csDMARD niż w grupie kontrolnej.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Częstość uzyskania remisji aktywności choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik w skali DAS28-CRP <2,6 pkt										
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	19 (36,5)	52	4 (4,1)	98	13,53 (4,29; 42,68)	0,32 (0,19; 0,46)	4 (3; 6)	TAK p<0,001*
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>			119 (24,4)	487	21 (4,3)	488	7,19 (4,43; 11,66)	0,20 (0,16; 0,24)	5 (5; 7)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			59 (26,0)**	227	21 (9,2)**	228	3,46 (2,02; 5,93)	0,17 (0,10; 0,24)	6 (5; 10)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM, RA-BUILD i I4V-MC-JADA</i>			197 (25,7)	766	46 (5,7)	814	6,18 (3,13; 12,18)	0,21 (0,15; 0,27)	5 (4; 7)	TAK
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	168 (34,5)	487	38 (7,8)	488	6,24 (4,26; 9,12)	0,27 (0,22; 0,32)	4 (4; 5)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			75 (33,0)**	227	25 (11,0)**	228	4,01 (2,43; 6,60)	0,22 (0,15; 0,29)	5 (4; 7)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM i RA-BUILD</i>			243 (34,0)	714	63 (8,8)	716	5,34 (3,95; 7,22)	0,25 (0,21; 0,29)	4 (4; 5)	TAK
Wynik w skali SDAI ≤3,3 pkt										
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	9 (17,3)	52	1 (1,0)	98	20,30 (2,49; 165,29)	0,16 (0,06; 0,27)	7 (4; 17)	TAK p<0,001*
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>			41 (8,4)	487	9 (1,8)	488	4,89 (2,35; 10,18)	0,07 (0,04; 0,09)	15 (12; 25)	TAK p≤0,001*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	24 tyg.		20 (8,8)**	227	2 (0,9)**	228	10,92 (2,52; 47,28)	0,08 (0,04; 0,12)	13 (9; 25)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM, RA-BUILD i I4V-MC-JADA</i>			70 (9,1)	766	12 (1,5)	814	6,76 (3,64; 12,53)	0,08 (0,06; 0,10)	13 (10; 17)	TAK
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>			78 (16,0)	487	15 (3,1)	488	6,01 (3,41; 10,61)	0,13 (0,09; 0,17)	8 (6; 12)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			34 (15,0)**	227	9 (3,9)**	228	4,29 (2,01; 9,16)	0,11 (0,06; 0,16)	10 (7; 17)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM i RA-BUILD</i>			112 (15,7)	714	24 (3,4)	716	5,36 (3,40; 8,44)	0,12 (0,09; 0,15)	9 (7; 12)	TAK
Wynik w skali CDAI ≤2,8 pkt										
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	11 (21,2)	52	1 (1,0)	98	26,02 (3,25; 208,19)	0,20 (0,09; 0,31)	5 (4; 12)	TAK p<0,001*
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>			41 (8,4)	487	11 (2,3)	488	3,99 (2,02; 7,85)	0,06 (0,03; 0,09)	17 (12; 34)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			20 (8,8)**	227	5 (2,2)**	228	4,31 (1,59; 11,69)	0,07 (0,02; 0,11)	15 (10; 50)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM, RA-BUILD i I4V-MC-JADA</i>			72 (9,4)	766	17 (2,1)	814	5,03 (2,43; 10,42)	0,08 (0,03; 0,13)	13 (8; 34)	TAK
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.		78 (16,0)	487	19 (3,9)	488	4,71 (2,80; 7,91)	0,12 (0,08; 0,16)	9 (7; 13)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			34 (15,0)**	227	9 (3,9)**	228	4,29 (2,01; 9,16)	0,11 (0,06; 0,16)	10 (7; 17)	TAK p≤0,001*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			112 (15,7)	714	28 (3,9)	716	4,57 (2,98; 7,02)	0,12 (0,09; 0,15)	9 (7; 12)	TAK
Wynik w skali DAS28-OB <2,6 pkt										
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	13 (25,0)	52	1 (1,0)	98	32,33 (4,09; 255,63)	0,24 (0,12; 0,36)	5 (3; 9)	TAK p<0,001*
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>			51 (10,5)	487	11 (2,3)	488	5,07 (2,61; 9,86)	0,08 (0,05; 0,11)	13 (10; 20)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			20 (8,8)**	227	5 (2,2)**	228	4,31 (1,59; 11,69)	0,07 (0,02; 0,11)	15 (10; 50)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań RA-BEAM, RA-BUILD i I4V-MC-JADA			84 (11,0)	766	17 (2,1)	814	5,96 (2,78; 12,80)	0,10 (0,04; 0,16)	10 (7; 25)	TAK
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	87 (17,9)	487	24 (4,9)	488	4,21 (2,62; 6,74)	0,13 (0,09; 0,17)	8 (6; 12)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			36 (15,9)**	227	9 (3,9)**	228	4,59 (2,15; 9,77)	0,12 (0,07; 0,17)	9 (6; 15)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			123 (17,2)	714	33 (4,6)	716	4,31 (2,89; 6,43)	0,13 (0,09; 0,16)	8 (7; 12)	TAK

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**liczba chorych n została obliczona samodzielnie na podstawie podanych przez autorów publikacji odsetków. W przypadku braku możliwości dokładnego dopasowania odsetków przyjęto podejście konserwatywne (tj. w przypadku pozytywnych punktów końcowych zaniżano liczbę chorych, u których wystąpił efekt w grupie interwencji badanej, a w grupie komparatora zawyżano. W przypadku negatywnych punktów końcowych postępowano odwrotnie)

3.11.1.2. Niska aktywność choroby

Mając na uwadze populację ogólną analizowaną w badaniach *I4V-MC-JADA*, *RA-BEAM* oraz *RA-BUILD* zarówno po 12 tygodniach, jak i po 24 tygodniach leczenia wśród chorych stosujących BAR+csDMARD **istotnie statystycznie** częściej odnotowywano osiągnięcie niskiej aktywności choroby niż w grupie chorych otrzymujących PLC+csDMARD.

W 12. i 24. tygodniu w niemal wszystkich analizowanych podgrupach chorych wykazano **istotną statystycznie** przewagę terapii BAR+csDMARD nad PLC+csDMARD. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych niestosujących csDMARDs w ramach leczenia wspomagającego (po 12 tygodniach) oraz chorych stosujących dodatkowo csDMARDs inne niż MTX (po 24 tygodniach), w których nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między BAR i PLC. Należy jednak mieć na uwadze, że liczebność tych podgrup chorych spośród wszystkich rozpatrywanych była najmniejsza.

Zbiorcza analiza badań *RA-BEAM* i *RA-BUILD* (publikacja *Kremer 2018*) w 12. tygodniu wykazała, że w większości podgrup chorych leczenie BAR+csDMARD jest skuteczniejsze niż PLC+csDMARD wg skali SDAI, a różnice pomiędzy grupami są istotne statystycznie. Brak różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie częstości uzyskania niskiej aktywności choroby odnotowano natomiast wśród chorych z podgrupy chorych rasy innej niż biała i azjatycka, chorych z masą ciała ≥ 100 kg, chorych z ujemnym wynikiem testu na obecność RF i ACPA. W przypadku publikacji *Van Vollenhoven 2018* **znamienne statystycznie** różnice w częstości uzyskania niskiej aktywności choroby wg skali CDAI na korzyść interwencji badanej zostały odnotowane w przypadku każdej z podgrup chorych względem stosowania leków z grupy csDMARDs i GKS (odsetki chorych z niską aktywnością choroby w grupie BAR+csDMARD wynosiły odpowiednio od 35,9-41,7% chorych, a w grupie kontrolnej 17,5-18,8%). Wyjątek stanowiła podgrupa chorych stosujących csDMARDs inne niż metotreksat – w tej podgrupie odsetek chorych z niską aktywnością choroby wyniósł ok. 36% w grupie badanej, a w grupie kontrolnej ok. 28%, jednakże różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Wynik w skali DAS28-CRP ≤3,2 pkt											
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem		25 (48,1)	52	19 (19,4)	98	3,85 (1,84; 8,06)	0,29 (0,13; 0,44)	4 (3; 8)	TAK p<0,001*
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>				214 (43,9)	487	67 (13,7)	488	4,93 (3,60; 6,74)	0,30 (0,25; 0,36)	4 (3; 4)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>				89 (39,2)	227	39 (17,1)	228	3,13 (2,02; 4,83)	0,22 (0,14; 0,30)	5 (4; 8)	TAK p≤0,001*
		Chorzy niestosujący csDMARDs	2 (15,4)	13	2 (11,8)	17	1,36 (0,17; 11,23)	0,04 (-0,21; 0,29)	n/d	NIE	
		Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX	46 (40,4)	114	22 (20,2)	109	2,68 (1,47; 4,87)	0,20 (0,08; 0,32)	5 (4; 13)	TAK	
		Chorzy stosujący dodatkowo csDMARDs inne niż MTX	17 (39,5)	43	8 (18,2)	44	2,94 (1,10; 7,84)	0,21 (0,03; 0,40)	5 (3; 34)	TAK	
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)</i>		Chorzy stosujący dodatkowo MTX oraz inny csDMARD	24 (42,1)	57	7 (12,1)	58	5,30 (2,05; 13,69)	0,30 (0,15; 0,45)	4 (3; 7)	TAK	
		Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX	232 (44,0)	527	80 (15,8)	506	4,19 (3,12; 5,62)	0,28 (0,23; 0,34)	4 (3; 5)	TAK	
		Chorzy stosujący dodatkowo MTX i ≥1 lek csDMARDs	52 (39,7)	131	16 (10,9)	147	5,39 (2,88; 10,08)	0,29 (0,19; 0,39)	4 (3; 6)	TAK	
		Chorzy stosujący dodatkowo csDMARD inny niż MTX	16 (38,1)	42	8 (18,6)	43	2,69 (1,00; 7,24)	0,19 (0,01; 0,38)	6 (3; 100)	TAK	
	Stosowanie GKS	Tak	154 (39,5)	390	62 (15,3)	404	0,36 (2,57; 5,05)	0,24 (0,18; 0,30)	5 (4; 6)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Nie	149 (46,0)	324	44 (14,3)	308	5,11 (3,47; 7,52)	0,32 (0,25; 0,38)	4 (3; 4)	TAK
Metaanaliza badań RA-BEAM, RA-BUILD i I4V-MC-JADA		Ogółem		328 (42,8)	766	125 (15,4)	814	4,19 (3,30; 5,33)	0,28 (0,23; 0,32)	4 (4; 5)	TAK
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem		255 (52,4)	487	93 (19,1)	488	4,67 (3,50; 6,22)	0,33 (0,28; 0,39)	4 (3; 4)	TAK p≤0,001*
RA-BUILD (Dougados 2017)		Ogółem		117 (51,5)	227	54 (23,7)	228	3,43 (2,29; 5,12)	0,28 (0,19; 0,36)	4 (3; 6)	TAK p≤0,001*
		Chorzy niestosujący csDMARDs		8 (61,5)	13	2 (11,8)	17	12,00 (1,89; 76,38)	0,50 (0,19; 0,80)	2 (2; 6)	TAK
		Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX		59 (51,8)	114	28 (25,7)	109	3,10 (1,76; 5,46)	0,26 (0,14; 0,38)	4 (3; 8)	TAK
		Chorzy stosujący dodatkowo csDMARDs inne niż MTX		19 (44,2)	43	12 (27,3)	44	2,11 (0,86; 5,17)	0,17 (-0,03; 0,37)	n/d	NIE
		Chorzy stosujący dodatkowo MTX oraz inny csDMARD		31 (54,4)	57	12 (20,7)	58	4,57 (2,01; 10,40)	0,34 (0,17; 0,50)	3 (2; 6)	TAK
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA- BUILD		Ogółem		372	714	147	716	4,21 (3,33; 5,31)	0,32 (0,27; 0,36)	4 (3; 4)	TAK
Wynik w skali SDAI ≤11 pkt											
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.	Ogółem		205 (42,1)	487	77 (15,8)	488	3,88 (2,87; 5,25)	0,26 (0,21; 0,32)	4 (4; 5)	TAK p≤0,001*
RA-BUILD (Dougados 2017)		Ogółem		79 (34,8)	227	46 (20,2)	228	2,11 (1,38; 3,22)	0,15 (0,07; 0,23)	7 (5; 15)	TAK p≤0,001*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018)		Wiek	<65 r.ż.	221 (38,2)	578	102 (16,9)	603	3,04 (2,32; 3,99)	0,21 (0,16; 0,26)	5 (4; 7)	TAK
			≥65 r.ż.	63 (46,3)	136	20 (17,7)	113	4,01 (2,23; 7,23)	0,29 (0,18; 0,40)	4 (3; 6)	TAK
		Płeć	Mężczyźni	58 (38,2)	152	25 (17,2)	145	2,96 (1,72; 5,09)	0,21 (0,11; 0,31)	5 (4; 10)	TAK
			Kobiety	226 (40,2)	562	97 (17,0)	571	3,29 (2,49; 4,33)	0,23 (0,18; 0,28)	5 (4; 6)	TAK
		Rasa	Biała	186 (40,4)	460	78 (17,1)	455	3,28 (2,41; 4,46)	0,23 (0,18; 0,29)	5 (4; 6)	TAK
			Azjatycka	82 (40,6)	202	29 (13,9)	208	4,22 (2,60; 6,83)	0,27 (0,18; 0,35)	4 (3; 6)	TAK
			Inna	16 (31,4)	51	15 (28,8)	52	1,13 (0,49; 2,62)	0,03 (-0,15; 0,20)	n/d	NIE
		Masa ciała	<60 kg	80 (41,9)	191	35 (16,0)	219	3,79 (2,39; 6,01)	0,26 (0,17; 0,34)	4 (3; 6)	TAK
			≥60 i 100 kg	187 (40,6)	461	73 (16,7)	436	3,39 (2,48; 4,64)	0,24 (0,18; 0,30)	5 (4; 6)	TAK
			≥100 kg	17 (27,4)	62	14 (23,0)	61	1,27 (0,56; 2,87)	0,04 (-0,11; 0,20)	n/d	NIE
		BMI	≤mediana	148 (42,9)	345	58 (15,8)	368	4,02 (2,82; 5,71)	0,27 (0,21; 0,34)	4 (3; 5)	TAK
			>mediana	135 (36,7)	368	64 (18,4)	348	2,57 (1,82; 3,63)	0,18 (0,12; 0,25)	6 (4; 9)	TAK
		Palenie tytoniu	Tak	65 (43,0)	151	21 (15,1)	139	4,25 (2,41; 7,47)	0,28 (0,18; 0,38)	4 (3; 6)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Nie	218 (38,8)	562	101 (17,5)	577	2,99 (2,27; 3,93)	0,21 (0,16; 0,26)	5 (4; 7)	TAK
		Czas od rozpoznania RZS	<1 rok	31 (27,4)	113	12 (11,4)	105	2,93 (1,41; 6,08)	0,16 (0,06; 0,26)	7 (4; 17)	TAK
			≥1 i <5 lat	97 (41,6)	233	46 (19,7)	234	2,91 (1,93; 4,41)	0,22 (0,14; 0,30)	5 (4; 8)	TAK
			≥5 i <10 lat	79 (47,6)	166	28 (16,9)	166	4,48 (2,69; 7,44)	0,31 (0,21; 0,40)	4 (3; 5)	TAK
			≥10 lat	77 (38,3)	201	36 (17,1)	210	3,00 (1,90; 4,74)	0,21 (0,13; 0,30)	5 (4; 8)	TAK
		Status serologiczny	Ujemny RF i ACPA	17 (23,9)	71	13 (18,6)	70	1,38 (0,61; 3,11)	0,05 (-0,08; 0,19)	n/d	NIE
			Dodatni RF lub ACPA	267 (41,5)	643	109 (16,9)	646	3,50 (2,70; 4,53)	0,25 (0,20; 0,29)	4 (4; 5)	TAK
		Liczba uprzednio stosowanych csDMARDs	≤1	139 (40,6)	342	56 (18,5)	302	3,01 (2,10; 4,32)	0,22 (0,15; 0,29)	5 (4; 7)	TAK
			2	87 (42,2)	206	47 (18,8)	250	3,16 (2,07; 4,81)	0,23 (0,15; 0,32)	5 (4; 7)	TAK
			≥3	58 (34,9)	166	19 (11,6)	164	4,10 (2,31; 7,28)	0,23 (0,15; 0,32)	5 (4; 7)	TAK
		Wynik DAS28-hsCRP	≤5,1	105 (57,7)	182	58 (27,6)	210	3,57 (2,34; 5,45)	0,30 (0,21; 0,39)	4 (3; 5)	TAK
			>5,1	177 (33,4)	530	63 (12,5)	502	3,49 (2,54; 4,81)	0,21 (0,16; 0,26)	5 (4; 7)	TAK
		Wynik SDAI	Najniższy tercyl	129 (57,8)	223	68 (28,1)	242	3,51 (2,39; 5,17)	0,30 (0,21; 0,38)	4 (3; 5)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Środkowy tercyl	92 (37,4)	246	33 (13,8)	240	3,75 (2,39; 5,87)	0,24 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK
			Najwyższy tercyl	57 (24,3)	235	20 (8,9)	225	3,28 (1,90; 5,68)	0,15 (0,09; 0,22)	7 (5; 12)	TAK
		Wynik HAQ-DI	Najniższy tercyl	130 (50,8)	256	64 (25,6)	250	3,00 (2,06; 4,36)	0,25 (0,17; 0,33)	4 (4; 6)	TAK
			Środkowy tercyl	85 (35,7)	238	32 (12,2)	262	3,99 (2,53; 6,29)	0,24 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK
			Najwyższy tercyl	67 (30,7)	218	25 (12,5)	200	3,11 (1,87; 5,16)	0,18 (0,11; 0,26)	6 (4; 10)	TAK
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)</i>		Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX		221 (41,9)	527	92 (18,2)	506	3,25 (2,45; 4,32)	0,24 (0,18; 0,29)	5 (4; 6)	TAK
		Chorzy stosujący dodatkowo MTX i ≥1 lek csDMARDs		45 (34,4)	131	18 (12,2)	147	3,75 (2,04; 6,91)	0,22 (0,12; 0,32)	5 (4; 9)	TAK
		Chorzy stosujący dodatkowo csDMARD inny niż MTX		14 (33,3)	42	10 (23,3)	43	1,65 (0,63; 4,29)	0,10 (-0,09; 0,29)	n/d	NIE
		Stosowanie GKS	Tak	142 (36,4)	390	69 (17,1)	404	2,78 (2,00; 3,87)	0,19 (0,13; 0,25)	6 (4; 8)	TAK
			Nie	142 (43,8)	324	53 (17,2)	308	3,75 (2,60; 5,43)	0,27 (0,20; 0,33)	4 (4; 5)	TAK
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Ogółem		284 (39,8)	714	123 (17,2)	716	2,92 (1,61; 5,29)	0,21 (0,09; 0,32)	5 (4; 12)	TAK
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem		248 (50,9)	487	96 (19,7)	488	4,24 (3,19; 5,64)	0,31 (0,26; 0,37)	4 (3; 4)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>				118 (52,0)	227	66 (28,9)	228	2,66 (1,80; 3,91)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)	TAK p≤0,001*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD				366 (51,3)	714	162 (22,6)	716	3,42 (2,17; 5,39)	0,28 (0,20; 0,36)	4 (3; 5)	TAK
Wynik w skali CDAI ≤10 pkt											
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.	Ogółem		196 (40,2)	487	83 (17,0)	488	3,29 (2,44; 4,43)	0,23 (0,18; 0,29)	5 (4; 6)	TAK p≤0,001*
RA-BUILD (Dougados 2017)				79 (34,8)	227	48 (21,1)	228	2,00 (1,32; 3,04)	0,14 (0,06; 0,22)	8 (5; 17)	TAK p≤0,001*
RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)		Stosowanie leków z grupy csDMARD	Tylko MTX	212 (40,2)	527	93 (18,4)	506	2,99 (2,25; 3,97)	0,22 (0,16; 0,27)	5 (4; 7)	TAK
			MTX i ≥1 csDMARD	44 (33,6)	131	23 (15,6)	147	2,73 (1,54; 4,84)	0,18 (0,08; 0,28)	6 (4; 13)	TAK
			csDMARDs inne niż MTX	15 (35,7)	42	12 (27,9)	43	1,44 (0,57; 3,59)	0,08 (-0,12; 0,28)	n/d	NIE
		Stosowanie GKS	Tak	140 (35,9)	390	76 (18,8)	404	2,42 (1,75; 3,34)	0,17 (0,11; 0,23)	6 (5; 10)	TAK
			Nie	135 (41,7)	324	54 (17,5)	308	3,36 (2,33; 4,85)	0,24 (0,17; 0,31)	5 (4; 6)	TAK
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD				275 (38,5)	714	131 (18,3)	716	2,62 (1,62; 4,26)	0,19 (0,10; 0,28)	6 (4; 10)	TAK
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem		243 (49,9)	487	96 (19,7)	488	4,07 (3,06; 5,41)	0,30 (0,25; 0,36)	4 (3; 4)	TAK p≤0,001*
RA-BUILD (Dougados 2017)				118 (52,0)	227	64 (28,1)	228	2,77 (1,88; 4,09)	0,24 (0,15; 0,33)	5 (4; 7)	TAK p≤0,001*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM</i> i <i>RA-BUILD</i>			361 (50,6)	714	160 (22,3)	716	3,56 (2,83; 4,48)	0,28 (0,23; 0,33)	4 (4; 5)	TAK
Wynik w skali DAS28-OB ≤3,2 pkt										
<i>I4V-MC-JADA</i> (<i>Keystone 2015</i>)	12 tyg.	Ogółem	22 (42,3)	52	10 (10,2)	98	6,45 (2,75; 15,17)	0,32 (0,17; 0,47)	4 (3; 6)	TAK p<0,001*
<i>RA-BEAM</i> (<i>Taylor 2017</i>)			117 (24,0)	487	33 (6,8)	488	4,36 (2,89; 6,57)	0,17 (0,13; 0,22)	6 (5; 8)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD</i> (<i>Dougados 2017</i>)			50 (22,0)	227	16 (7,0)	228	3,74 (2,06; 6,80)	0,15 (0,09; 0,21)	7 (5; 12)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM</i> , <i>RA-BUILD</i> i <i>I4V-MC-JADA</i>			189 (24,7)	766	59 (7,2)	814	4,41 (3,22; 6,03)	0,18 (0,12; 0,25)	6 (4; 9)	TAK
<i>RA-BEAM</i> (<i>Taylor 2017</i>)	24 tyg.		154 (31,6)	487	47 (9,6)	488	4,34 (3,04; 6,20)	0,22 (0,17; 0,27)	5 (4; 6)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD</i> (<i>Dougados 2017</i>)			73 (32,2)	227	23 (10,1)	228	4,23 (2,53; 7,06)	0,22 (0,15; 0,29)	5 (4; 7)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM</i> i <i>RA-BUILD</i>			227 (31,8)	714	70 (9,8)	716	4,30 (3,21; 5,76)	0,22 (0,18; 0,26)	5 (4; 6)	TAK

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji. W publikacji *Dougados 2017* do badania *RA-BUILD* zamieszczono informację, że zastosowano regresję logistyczną bez poprawki dla porównań wielokrotnych

3.11.1.3. Zmiana aktywności choroby

Analiza zmian aktywności choroby względem wartości początkowych wykazała **znamienne statystycznie** większą redukcję aktywności u chorych leczonych BAR+csDMARD w porównaniu z PLC+csDMARD. Różnice pomiędzy grupami obserwowano już po 12 tygodniach i zwiększały się wraz z czasem trwania terapii oraz dotyczyły zarówno populacji ogólnej, jak i chorych ze wszystkich podgrup względem stosowania leków csDMARDs.

Należy także podkreślić, że zmiany aktywności choroby w skali DAS28 uzyskane w grupie chorych otrzymujących baricytynib, w przeciwieństwie do zmian obserwowanych w grupie kontrolnej, były **istotne klinicznie**.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
				Średnia [^] (SD)	N	Średnia [^] (SD)	N		
Zmiana w skali DAS28-CRP względem wartości początkowych									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.*	Ogółem		-2,24 (1,18)	487	-0,98 (1,12)	488	-1,26 (-1,40; -1,12)	TAK
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>				-2,00 (b/d) ^{^^}	227	-1,14 (b/d) ^{^^}	228	-0,86 (b/d)	TAK p≤0,001**
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018)</i>		Wiek	<65 r.ż.	-2,1 (0,05 [#])	b/d	-1,0 (0,05 [#])	b/d	-1,1 (b/d)	b/d
			≥65 r.ż.	-2,4 (0,10 [#])	b/d	-1,2 (0,11 [#])	b/d	-1,2 (b/d)	b/d
		Płeć	Mężczyźni	-2,3 (0,10 [#])	b/d	-1,1 (0,10 [#])	b/d	-1,2 (b/d)	b/d
			Kobiety	-2,2 (0,05 [#])	b/d	-1,1 (0,05 [#])	b/d	-1,1 (b/d)	b/d
		Rasa	Biała	-2,2 (0,06 [#])	b/d	-1,1 (0,06 [#])	b/d	-1,1 (b/d)	b/d
			Azjatycka	-2,2 (0,08 [#])	b/d	-0,9 (0,08 [#])	b/d	-1,3 (b/d)	b/d
			Inna	-2,0 (0,19 [#])	b/d	-1,3 (0,19 [#])	b/d	-0,7 (b/d)	b/d
		Masa ciała	<60 kg	-2,3 (0,09 [#])	b/d	-1,1 (0,08 [#])	b/d	-1,2 (b/d)	b/d
			≥60 i 100 kg	-2,2 (0,06 [#])	b/d	-1,0 (0,06 [#])	b/d	-1,2 (b/d)	b/d
			≥100 kg	-1,9 (0,15 [#])	b/d	-1,3 (0,15 [#])	b/d	-0,6 (b/d)	b/d
BMI		≤mediana	-2,3 (0,06 [#])	b/d	-1,0 (0,06 [#])	b/d	-1,3 (b/d)	b/d	
		>mediana	-2,1 (0,06 [#])	b/d	-1,2 (0,07 [#])	b/d	-0,9 (b/d)	b/d	
Palenie	Tak	-2,3 (0,10 [#])	b/d	-0,9 (0,10 [#])	b/d	-1,4 (b/d)	b/d		
	Nie	-2,2 (0,05 [#])	b/d	-1,1 (0,05 [#])	b/d	-1,1 (b/d)	b/d		

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS	
				Średnia [^] (SD)	N	Średnia [^] (SD)	N			
		Czas od rozpoznania RZS	<1 rok	-2,0 (0,11 [#])	b/d	-0,9 (0,11 [#])	b/d	-1,1 (b/d)	b/d	
			≥1 i <5 lat	-2,2 (0,08 [#])	b/d	-1,1 (0,08 [#])	b/d	-1,1 (b/d)	b/d	
			≥5 i <10 lat	-2,3 (0,09 [#])	b/d	-1,0 (0,10 [#])	b/d	-1,3 (b/d)	b/d	
			≥10 lat	-2,2 (0,09 [#])	b/d	-1,1 (0,09 [#])	b/d	-1,1 (b/d)	b/d	
		Status serologiczny	Ujemny RF i ACPA	-1,8 (0,15 [#])	b/d	-1,1 (0,15 [#])	b/d	-0,7 (b/d)	b/d	
			Dodatni RF lub ACPA	-2,2 (0,05 [#])	b/d	-1,1 (0,05 [#])	b/d	-1,1 (b/d)	b/d	
		Liczba uprzednio stosowanych csDMARDs	≤1	-2,2 (0,07 [#])	b/d	-1,1 (0,07 [#])	b/d	-1,1 (b/d)	b/d	
			2	-2,2 (0,08 [#])	b/d	-1,1 (0,08 [#])	b/d	-1,1 (b/d)	b/d	
			≥3	-2,2 (0,09 [#])	b/d	-0,9 (0,09 [#])	b/d	-1,3 (b/d)	b/d	
		Wynik DAS28-hsCRP	≤5,1	-1,7 (0,07 [#])	b/d	-0,7 (0,07 [#])	b/d	-1,0 (b/d)	b/d	
			>5,1	-2,4 (0,06 [#])	b/d	-1,2 (0,06 [#])	b/d	-1,2 (b/d)	b/d	
		Wynik SDAI	Najniższy tercyl	-1,8 (0,07 [#])	b/d	-0,8 (0,06 [#])	b/d	-1,0 (b/d)	b/d	
			Środkowy tercyl	-2,2 (0,08 [#])	b/d	-1,0 (0,08 [#])	b/d	-1,2 (b/d)	b/d	
			Najwyższy tercyl	-2,6 (0,09 [#])	b/d	-1,3 (0,09 [#])	b/d	-1,3 (b/d)	b/d	
		Wynik HAQ-DI	Najniższy tercyl	-2,1 (0,07 [#])	b/d	-1,0 (0,07 [#])	b/d	-1,1 (b/d)	b/d	
			Środkowy tercyl	-2,2 (0,08 [#])	b/d	-1,0 (0,07 [#])	b/d	-1,2 (b/d)	b/d	
			Najwyższy tercyl	-2,3 (0,09 [#])	b/d	-1,2 (0,09 [#])	b/d	-1,1 (b/d)	b/d	
		RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)		Tylko MTX	-2,2 (1,15 ^{##})	527	-1,1 (1,42 ^{##})	506	-1,10 (-1,26; -0,94)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
				Średnia [^] (SD)	N	Średnia [^] (SD)	N		
		Stosowanie leków z grupy csDMARDs	MTX i ≥1 csDMARD	-2,1 (1,14 ^{##})	131	-0,9 (1,21 ^{##})	147	-1,20 (-1,48; -0,92)	TAK
			csDMARDs inne niż MTX	-2,0 (1,04 ^{##})	42	-1,2 (1,05 ^{##})	43	-0,80 (-1,24; -0,36)	TAK
		Stosowanie GKS	Tak	-2,1 (1,18 ^{##})	390	-1,0 (1,21 ^{##})	404	-1,10 (-1,27; -0,93)	TAK
			Nie	-2,3 (1,26 ^{##})	324	-1,1 (1,24 ^{##})	312	-1,20 (-1,39; -1,01)	TAK
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.*	Ogółem		-2,53 (1,26)	487	-1,13 (1,26)	488	-1,40 (-1,56; -1,24)	TAK
RA-BUILD (Dougados 2017)				-2,35 (b/d) ^{^^}	227	-1,30 (b/d) ^{^^}	228	-1,05 (b/d)	TAK p≤0,001 ^{**}
Zmiana w skali SDAI względem wartości początkowych									
RA-BEAM (Taylor 2017)	12 tyg.*	Ogółem		-23,56 (13,18)	487	-13,06 (14,27)	488	-10,50 (-12,22; -8,78)	TAK
RA-BUILD (Dougados 2017)				-21,31 (b/d) ^{^^}	227	-13,71 (b/d) ^{^^}	228	-7,60 (b/d)	TAK p≤0,001 ^{**}
RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)		Stosowanie leków z grupy csDMARDs	Tylko MTX	-23,8 (13,31 ^{##})	527	-14,2 (13,27 ^{##})	506	-9,60 (-11,22; -7,98)	TAK
			MTX i ≥1 csDMARD	-21,9 (12,59 ^{##})	131	-11,9 (12,85 ^{##})	147	-10,00 (-12,99; -7,01)	TAK
	csDMARDs inne niż MTX		-21,0 (13,09 ^{##})	42	-14,4 (12,59 ^{##})	43	-6,60 (-12,06; -1,14)	TAK	
		Stosowanie GKS	Tak	-22,5 (13,03 ^{##})	390	-13,7 (13,27 ^{##})	404	-8,80 (-10,63; -6,97)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
				Średnia [^] (SD)	N	Średnia [^] (SD)	N		
			Nie	-23,8 (12,60 ^{##})	324	-13,4 (12,54 ^{##})	312	-10,40 (-12,35; -8,45)	TAK
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.*	Ogółem		-25,75 (14,21)	487	-13,92 (15,56)	488	-11,83 (-13,70; -9,96)	TAK
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>				-24,15 (b/d) ^{^^}	227	-15,24 (b/d) ^{^^}	228	-8,91 (b/d)	TAK p≤0,001 ^{**}
Zmiana w skali CDAI względem wartości początkowych									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.*	Ogółem		-22,04 (12,66)	487	-12,86 (13,88)	488	-9,18 (-10,85; -7,51)	TAK
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>				-20,50 (b/d) ^{^^}	227	-13,77 (b/d) ^{^^}	228	-6,73 (b/d)	TAK p≤0,001 ^{**}
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)</i>		Stosowanie leków z grupy csDMARDs	Tylko MTX	-22,6 (12,86 ^{##})	527	-14,1 (12,82 ^{##})	506	-8,50 (-10,07; -6,93)	TAK
			MTX i ≥1 csDMARD	-20,4 (11,90 ^{##})	131	-11,8 (12,12 ^{##})	147	-8,60 (-11,43; -5,77)	TAK
			csDMARDs inne niż MTX	-20,0 (12,96 ^{##})	42	-14,4 (12,46 ^{##})	43	-5,60 (-11,01; -0,19)	TAK
Stosowanie GKS	Tak	-21,4 (12,64 ^{##})	390	-13,7 (12,86 ^{##})	404	-7,70 (-9,47; -5,93)	TAK		
	Nie	-22,5 (12,06 ^{##})	324	-13,3 (12,19 ^{##})	312	-9,20 (-11,09; -7,31)	TAK		
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.*	Ogółem		-24,20 (13,61)	487	-13,63 (15,13)	488	-10,57 (-12,38; -8,76)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
			Średnia [^] (SD)	N	Średnia [^] (SD)	N		
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)			-23,47 (b/d) ^{^^}	227	-15,11 (b/d) ^{^^}	228	-8,36 (b/d)	TAK p≤0,001 ^{**}
Zmiana w skali DAS28-OB względem wartości początkowych								
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.*	Ogółem	-2,19 (1,22)	487	-1,06 (1,16)	488	-1,13 (-1,28; -0,98)	TAK
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)			-1,95 (b/d) ^{^^}	227	-1,17 (b/d) ^{^^}	228	-0,78 (b/d)	TAK p≤0,001 ^{**}
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.*		-2,53 (1,32)	487	-1,21 (1,34)	488	-1,32 (-1,49; -1,15)	TAK
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)			-2,34 (b/d) ^{^^}	227	-1,34 (b/d) ^{^^}	228	-1,00 (b/d)	TAK p≤0,001 ^{**}

[^]wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

^{^^}dane odczytane z wykresu

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

^{**}p-wartość przedstawiona przez autorów badania

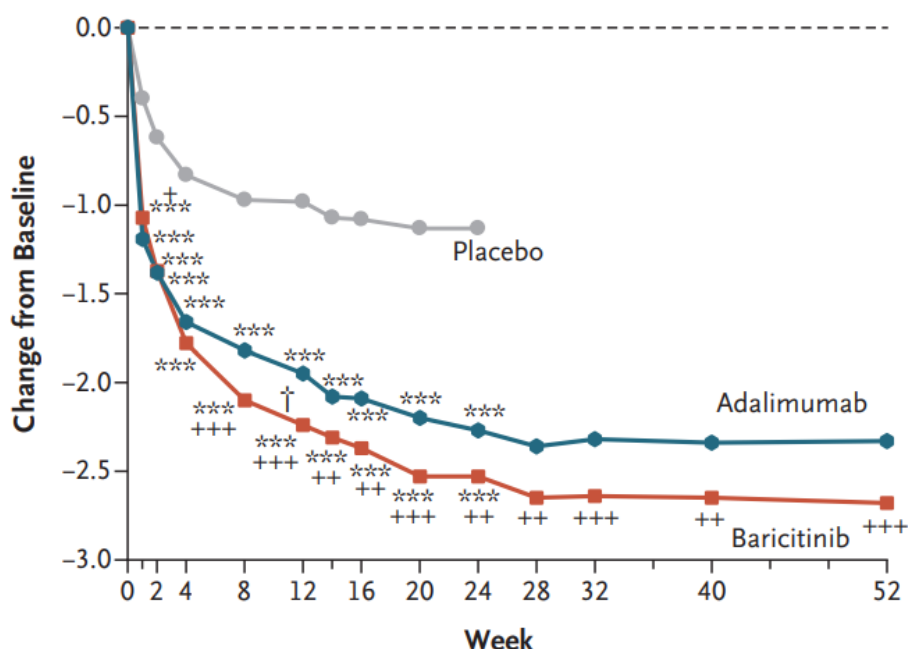
#SE

##SD obliczono na podstawie przedstawionego SE

Poniższy wykres przedstawia zmianę aktywności RZS w skali DAS28-CRP w czasie względem wartości początkowych. Warto zauważyć, że efekt terapeutyczny baricytynibu jest widoczny już po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Korzystny efekt utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym.

Wykres przedstawiający szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Rysunek 3.
Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych w skali DAS28-CRP



Źródło: publikacja Taylor 2017

3.11.1.4. Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR

Po 12 i 24 tygodniach leczenia BAR+csDMARD odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 stwierdzano u **istotnie statystycznie** większego odsetka chorych z populacji ogólnej niż wśród chorych przypisanych do grupy PLC+csDMARD. Efekt leczenia był widoczny już po 12 tygodniach i utrzymywał się na podobnym lub wyższym poziomie po 24 tygodniach. Odpowiedź według ACR20 w grupie BAR+csDMARD w 12. tygodniu wynosiła 61,7-73,1% w zależności od badania. Po 24 tygodniach odsetek ten nadal był wysoki i wynosił 65,2% w badaniu *RA-BUILD* i 73,9% w badaniu *RA-BEAM*.

Z kolei odpowiedź według ACR50 w populacji ogólnej po 12 tygodniach leczenia w grupie interwencji badanej została odnotowana u 34,6% chorych w badaniu *I4V-MC-JADA*, 45% chorych w badaniu *RA-BEAM* i 33,5% w badaniu *RA-BUILD*, a w grupie PLC+csDMARD odpowiednio u 9,2%, 16,8% i 12,7% chorych. Po 24 tygodniach terapii w badaniu *RA-BEAM* odpowiedź na leczenie według ACR50 wystąpiła u 50,5% chorych z grupy interwencji badanej i u 19,3% chorych z grupy kontrolnej, natomiast w badaniu *RA-BUILD* odsetki te wynosiły 44,1% chorych i 21,5% chorych. Różnice pomiędzy grupami były **znamiennie statystycznie** na korzyść interwencji badanej.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR70 w populacji ogólnej po 12 tygodniach wynosiła 23,1% (badanie *I4V-MC-JADA*), 18,9% (badanie *RA-BEAM*) oraz 18,1% (badanie *RA-BUILD*). W grupie kontrolnej częstość wynosiła odpowiednio 2,0%, 4,7% oraz 3,1%. Po 24 tygodniach odsetki te były równe 29,8% (badanie *RA-BEAM*) i 24,2% (badanie *RA-BUILD*) w grupie BAR+csDMARD oraz 8,0% (badanie *RA-BEAM*) i 7,9% (badanie *RA-BUILD*) w grupach kontrolnych. Różnice pomiędzy grupami były **istotnie statystycznie** na korzyść interwencji badanej.

Wyjątek stanowiły niektóre podgrupy chorych w zależności od csDMARDs stosowanych w ramach terapii wspomagającej, w których nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Należy jednak pamiętać, że liczebność grup była niewielka (od 13 do 58 chorych), dlatego wnioskowanie na tej podstawie jest ograniczone.

Mając na uwadze analizę chorych w podgrupach, w większości podgrup chorych wykazano **istotną statystycznie** przewagę terapii BAR+csDMARD nad PLC+csDMARD. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie w przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20 po 12 tygodniach terapii u chorych stosujących dodatkowo MTX oraz inny lek z grupy csDMARD, u chorych rasy innej niż biała i azjatycka, chorych o masie ciała ≥ 100 kg, u chorych z ujemnym wynikiem na obecność RF i ACPA oraz u chorych stosujących csDMARDs inne niż MTX. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie w przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR50 u chorych niestosujących leków z grupy csDMARDs, chorych stosujących dodatkowo csDMARDs inne niż MTX, chorych o masie ciała ≥ 100 kg, u chorych rasy innej niż biała i azjatycka, u chorych z ujemnym wynikiem testu na obecność RF i ACPA oraz u chorych niestosujących csDMARDs oraz chorych stosujących dodatkowo tylko metotreksat (po 24 tygodniach terapii). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie w przypadku

częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR70 u chorych rasy innej niż biała i azjatycka, chorych o masie ciała równej co najmniej 100 kg oraz chorych z ujemnym wynikiem testu na obecność RF i ACPA (po 12 tygodniach leczenia).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 17.
Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie wg ACR20											
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem		38 (73,1) [^]	52	40 (40,8) [^]	98	3,94 (1,89; 8,19)	0,32 (0,17; 0,48)	4 (3; 6)	TAK p<0,001 ^{^,*}
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>				339 (69,6)	487	196 (40,2)	488	3,41 (2,62; 4,45)	0,29 (0,23; 0,35)	4 (3; 5)	TAK p≤0,001 [^]
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>				140 (61,7)	227	90 (39,5)	228	2,47 (1,69; 3,60)	0,22 (0,13; 0,31)	5 (4; 8)	TAK p≤0,001 ^{^,**}
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018)</i>				479 (67,1)	714	286 (39,9)	716	3,06 (2,47; 3,80)	0,27 (0,22; 0,32)	4 (4; 5)	TAK
<i>Metaanaliza badań I4-MC-JADA, RA-BEAM i RA-BUILD</i>				517 (67,5)	766	326 (40,0)	814	3,13 (2,54; 3,85)	0,28 (0,23; 0,32)	4 (4; 5)	TAK
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Chorzy niestosujący csDMARDs	7 (53,8)	13	2 (11,8)	17	8,75 (1,40; 54,80)	0,42 (0,11; 0,73)	3 (2; 10)	TAK	
		Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX	72 (63,2)	114	45 (41,3)	109	2,44 (1,42; 4,18)	0,22 (0,09; 0,35)	5 (3; 12)	TAK	
		Chorzy stosujący dodatkowo csDMARDs inne niż MTX	26 (60,5)	43	17 (38,6)	44	2,43 (1,03; 5,75)	0,22 (0,01; 0,42)	5 (3; 100)	TAK	
		Chorzy stosujący dodatkowo MTX oraz inny csDMARD	35 (61,4)	57	26 (44,8)	58	1,96 (0,93; 4,12)	0,17 (-0,01; 0,35)	n/d	NIE	
		Wiek	<65 r.ż.	387 (67,0)	578	237 (39,3)	603	3,13 (2,47; 3,97)	0,28 (0,22; 0,33)	4 (4; 5)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018)			≥65 r.ż.	92 (67,6)	136	49 (43,4)	113	2,73 (1,63; 4,58)	0,24 (0,12; 0,36)	5 (3; 9)	TAK
	Płeć	Mężczyźni	106 (69,7)	152	58 (40,0)	145	3,46 (2,14; 5,58)	0,30 (0,19; 0,41)	4 (3; 6)	TAK	
		Kobiety	373 (66,4)	562	228 (39,9)	571	2,97 (2,33; 3,78)	0,26 (0,21; 0,32)	4 (4; 5)	TAK	
	Rasa	Biała	320 (69,6)	460	191 (42,0)	455	3,16 (2,41; 4,15)	0,28 (0,21; 0,34)	4 (3; 5)	TAK	
		Azjatycka	130 (64,4)	202	70 (33,7)	208	3,56 (2,37; 5,35)	0,31 (0,21; 0,40)	4 (3; 5)	TAK	
		Inna	29 (56,9)	51	25 (48,1)	52	1,42 (0,65; 3,09)	0,09 (-0,10; 0,28)	n/d	NIE	
	Masa ciała	<60 kg	130 (68,1)	191	81 (37,0)	219	3,63 (2,41; 5,47)	0,31 (0,22; 0,40)	4 (3; 5)	TAK	
		≥60 i 100 kg	314 (68,1)	461	175 (40,1)	436	3,19 (2,42; 4,19)	0,28 (0,22; 0,34)	4 (3; 5)	TAK	
		≥100 kg	35 (56,5)	62	30 (49,2)	61	1,34 (0,66; 2,72)	0,07 (-0,10; 0,25)	n/d	NIE	
	BMI	≤mediana	233 (67,5)	345	138 (37,5)	368	3,47 (2,55; 4,72)	0,30 (0,23; 0,37)	4 (3; 5)	TAK	
		>mediana	245 (66,6)	368	148 (42,5)	348	2,69 (1,99; 3,65)	0,24 (0,17; 0,31)	5 (4; 6)	TAK	
	Palenie tytoniu	Tak	101 (66,9)	151	51 (36,7)	139	3,49 (2,15; 5,65)	0,30 (0,19; 0,41)	4 (3; 6)	TAK	
		Nie	377 (67,1)	562	235 (40,7)	577	2,97 (2,33; 3,78)	0,26 (0,21; 0,32)	4 (4; 5)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Czas od rozpoznania RZS	<1 rok	73 (64,6)	113	33 (31,4)	105	3,98 (2,26; 7,00)	0,33 (0,21; 0,46)	4 (3; 5)	TAK
			≥1 i <5 lat	161 (69,1)	233	108 (46,2)	234	2,61 (1,79; 3,81)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)	TAK
			≥5 i <10 lat	111 (66,9)	166	62 (37,3)	166	3,39 (2,16; 5,31)	0,30 (0,19; 0,40)	4 (3; 6)	TAK
			≥10 lat	133 (66,2)	201	83 (39,5)	210	2,99 (2,00; 4,48)	0,27 (0,17; 0,36)	4 (3; 6)	TAK
		Status serologiczny	Ujemny RF i ACPA	38 (53,5)	71	29 (41,4)	70	1,63 (0,84; 3,17)	0,12 (-0,04; 0,28)	n/d	NIE
			Dodatni RF lub ACPA	441 (68,6)	643	257 (39,8)	646	3,30 (2,63; 4,16)	0,29 (0,24; 0,34)	4 (3; 5)	TAK
		Liczba uprzednio stosowanych csDMARDs	≤1	229 (67,0)	342	122 (40,4)	302	2,99 (2,17; 4,13)	0,27 (0,19; 0,34)	4 (3; 6)	TAK
			2	139 (67,5)	206	107 (42,8)	250	2,77 (1,89; 4,07)	0,25 (0,16; 0,34)	4 (3; 7)	TAK
			≥3	111 (66,9)	166	57 (34,8)	164	3,79 (2,40; 5,98)	0,32 (0,22; 0,42)	4 (3; 5)	TAK
		Wynik DAS28-hsCRP	≤5,1	120 (65,9)	182	75 (35,7)	210	3,48 (2,30; 5,28)	0,30 (0,21; 0,40)	4 (3; 5)	TAK
			>5,1	359 (67,7)	530	211 (42,0)	502	2,90 (2,25; 3,73)	0,26 (0,20; 0,32)	4 (4; 5)	TAK
		Wynik SDAI	Najniższy tercyl	147 (65,9)	223	91 (37,6)	242	3,21 (2,20; 4,69)	0,28 (0,20; 0,37)	4 (3; 5)	TAK
			Środkowy tercyl	167 (67,9)	246	94 (39,2)	240	3,28 (2,26; 4,77)	0,29 (0,20; 0,37)	4 (3; 5)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)		Wynik HAQ-DI	Najwyższy tercyl	161 (68,5)	235	99 (44,0)	225	2,77 (1,89; 4,05)	0,25 (0,16; 0,33)	4 (4; 7)	TAK
			Najniższy tercyl	173 (67,6)	256	104 (41,6)	250	2,93 (2,04; 4,21)	0,26 (0,18; 0,34)	4 (3; 6)	TAK
			Środkowy tercyl	157 (66,0)	238	99 (37,8)	262	3,19 (2,21; 4,60)	0,28 (0,20; 0,37)	4 (3; 5)	TAK
			Najwyższy tercyl	149 (68,3)	218	83 (41,5)	200	3,04 (2,04; 4,54)	0,27 (0,18; 0,36)	4 (3; 6)	TAK
		Stosowanie leków z grupy csDMARD	Tylko MTX	361 (68,5)	527	210 (41,5)	506	3,07 (2,38; 3,96)	0,27 (0,21; 0,33)	4 (4; 5)	TAK
			MTX i ≥1 csDMARD	85 (64,9)	131	57 (38,8)	147	2,92 (1,79; 4,76)	0,26 (0,15; 0,37)	4 (3; 7)	TAK
			csDMARDs inne niż MTX	25 (59,5)	42	17 (39,5)	43	2,25 (0,94; 5,36)	0,20 (-0,01; 0,41)	n/d	NIE
		Stosowanie GKS	Tak	256 (65,6)	390	164 (40,6)	404	2,80 (2,10; 3,73)	0,25 (0,18; 0,32)	4 (4; 6)	TAK
			Nie	223 (68,8)	324	121 (39,3)	308	3,41 (2,46; 4,74)	0,30 (0,22; 0,37)	4 (3; 5)	TAK
		RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem		360 (73,9)	487	179 (36,7)	488	4,89 (3,72; 6,43)	0,37 (0,31; 0,43)
148 (65,2)	227	96 (42,1)				228	2,58 (1,76; 3,76)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)	TAK p≤0,001^,**	
Chorzy niestosujący csDMARDs		7 (53,8)		13	2 (11,8)	17	8,75 (1,40; 54,80)	0,42 (0,11; 0,73)	3 (2; 10)	TAK	
Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX		76 (66,7)		114	48 (44,0)	109	2,54 (1,48; 4,37)	0,23 (0,10; 0,35)	5 (3; 10)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Chorzy stosujący dodatkowo csDMARDs inne niż MTX	23 (53,5)	43	17 (38,6)	44	1,83 (0,78; 4,29)	0,15 (-0,06; 0,36)	n/d	NIE
		Chorzy stosujący dodatkowo MTX oraz inny csDMARD	42 (73,7)	57	29 (50,0)	58	2,80 (1,28; 6,12)	0,24 (0,06; 0,41)	5 (3; 17)	TAK
		Ogółem	508 (71,1)	714	275 (38,4)	716	3,60 (1,92; 6,75)	0,31 (0,17; 0,44)	4 (3; 6)	TAK
Odpowiedź na leczenie wg ACR50										
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	18 (34,6) ^{^^}	52	9 (9,2) ^{^^}	98	5,24 (2,14; 12,78)	0,25 (0,11; 0,40)	4 (3; 10)	TAK p<0,001 ^{^,*}
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>			219 (45,0)	487	82 (16,8)	488	4,05 (3,01; 5,44)	0,28 (0,23; 0,34)	4 (3; 5)	TAK p≤0,001 [^]
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			76 (33,5)	227	29 (12,7)	228	3,45 (2,14; 5,57)	0,21 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)	TAK p≤0,001 ^{^,**}
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018)</i>			295 (41,3)	714	111 (15,5)	716	3,84 (2,98; 4,93)	0,26 (0,21; 0,30)	4 (4; 5)	TAK
<i>Metaanaliza badań I4-MC-JADA, RA-BEAM i RA-BUILD</i>			313 (40,9)	766	120 (14,7)	814	3,95 (3,10; 5,04)	0,26 (0,22; 0,30)	4 (4; 5)	TAK
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Chorzy niestosujący csDMARDs	2 (15,4)	13	2 (11,8)	17	1,36 (0,17; 11,23)	0,04 (-0,21; 0,29)	n/d	NIE
	Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX	42 (36,8)	114	14 (12,8)	109	3,96 (2,01; 7,80)	0,24 (0,13; 0,35)	5 (3; 8)	TAK	
	Chorzy stosujący dodatkowo csDMARDs inne niż MTX	14 (32,6)	43	7 (15,9)	44	2,55 (0,91; 7,14)	0,17 (-0,01; 0,34)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)		Chorzy stosujący dodatkowo MTX oraz inny csDMARD		18 (31,6)	57	6 (10,3)	58	4,00 (1,45; 11,01)	0,21 (0,07; 0,36)	5 (3; 15)	TAK
		Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX		227 (43,1)	527	84 (16,6)	506	3,80 (2,84; 5,08)	0,26 (0,21; 0,32)	4 (4; 5)	TAK
		Chorzy stosujący dodatkowo MTX oraz ≥1 lek csDMARDs		52 (39,7)	131	18 (12,2)	147	4,72 (2,58; 8,64)	0,27 (0,18; 0,37)	4 (3; 6)	TAK
		Chorzy stosujący dodatkowo csDMARDs inne niż MTX		13 (31,0)	42	7 (16,3)	43	2,31 (0,81; 6,53)	0,15 (-0,03; 0,32)	n/d	NIE
		Stosowanie GKS	Tak	151 (38,7)	390	63 (15,6)	404	3,42 (2,44; 4,79)	0,23 (0,17; 0,29)	5 (4; 6)	TAK
	Nie		144 (44,4)	324	48 (15,6)	308	4,33 (2,97; 6,32)	0,29 (0,22; 0,36)	4 (3; 5)	TAK	
RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018)	Wiek	<65 r.ż.	238 (41,2)	578	95 (15,8)	603	3,74 (2,84; 4,93)	0,25 (0,20; 0,30)	4 (4; 5)	TAK	
		≥65 r.ż.	57 (41,9)	136	16 (14,2)	113	4,37 (2,33; 8,21)	0,28 (0,17; 0,38)	4 (3; 6)	TAK	
	Płeć	Mężczyźni	63 (41,4)	152	21 (14,5)	145	4,18 (2,38; 7,35)	0,27 (0,17; 0,37)	4 (3; 6)	TAK	
		Kobiety	232 (41,3)	562	90 (15,8)	571	3,76 (2,84; 4,98)	0,26 (0,20; 0,31)	4 (4; 5)	TAK	
	Rasa	Biała	193 (42,0)	460	68 (14,9)	455	4,11 (3,00; 5,65)	0,27 (0,21; 0,33)	4 (4; 5)	TAK	
		Azjatycka	85 (42,1)	202	28 (13,5)	208	4,67 (2,87; 7,60)	0,29 (0,20; 0,37)	4 (3; 5)	TAK	
Inna		17 (33,3)	51	15 (28,8)	52	1,23 (0,53; 2,85)	0,04 (-0,13; 0,22)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Masa ciała	<60 kg	82 (42,9)	191	34 (15,5)	219	4,09 (2,57; 6,51)	0,27 (0,19; 0,36)	4 (3; 6)	TAK
			≥60 i 100 kg	193 (41,9)	461	64 (14,7)	436	4,19 (3,03; 5,78)	0,27 (0,22; 0,33)	4 (4; 5)	TAK
			≥100 kg	20 (32,3)	62	13 (21,3)	61	1,76 (0,78; 3,96)	0,11 (-0,05; 0,26)	n/d	NIE
		BMI	≤mediana	150 (43,5)	345	52 (14,1)	368	4,67 (3,25; 6,72)	0,29 (0,23; 0,36)	4 (3; 5)	TAK
			>mediana	144 (39,1)	368	59 (17,0)	348	3,15 (2,22; 4,47)	0,22 (0,16; 0,29)	5 (4; 7)	TAK
		Palenie	Tak	71 (47,0)	151	17 (12,2)	139	6,37 (3,50; 11,60)	0,35 (0,25; 0,44)	3 (3; 4)	TAK
			Nie	224 (39,9)	562	94 (16,3)	577	3,41 (2,58; 4,50)	0,24 (0,19; 0,29)	5 (4; 6)	TAK
		Czas od rozpoznania RZS	<1 rok	38 (33,6)	113	9 (8,6)	105	5,40 (2,46; 11,87)	0,25 (0,15; 0,35)	4 (3; 7)	TAK
			≥1 i <5 lat	102 (43,8)	233	39 (16,7)	234	3,89 (2,53; 5,99)	0,27 (0,19; 0,35)	4 (3; 6)	TAK
			≥5 i <10 lat	75 (45,2)	166	29 (17,5)	166	3,89 (2,35; 6,44)	0,28 (0,18; 0,37)	4 (3; 6)	TAK
			≥10 lat	79 (39,3)	201	34 (16,2)	210	3,35 (2,11; 5,33)	0,23 (0,15; 0,32)	5 (4; 7)	TAK
		Status serologiczny	Ujemny RF i ACPA	17 (23,9)	71	8 (11,4)	70	2,44 (0,98; 6,10)	0,13 (0,001; 0,25)	8 (4;1000)	TAK
			Dodatni RF lub ACPA	278 (43,2)	643	103 (15,9)	646	4,02 (3,09; 5,22)	0,27 (0,23; 0,32)	4 (4; 5)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Liczba uprzednio stosowanych csDMARDs	≤1	142 (41,5)	342	45 (14,9)	302	4,05 (2,77; 5,95)	0,27 (0,20; 0,33)	4 (4; 5)	TAK
			2	88 (42,7)	206	42 (16,8)	250	3,69 (2,40; 5,69)	0,26 (0,18; 0,34)	4 (3; 6)	TAK
			≥3	65 (39,2)	166	24 (14,6)	164	3,75 (2,20; 6,40)	0,25 (0,15; 0,34)	4 (3; 7)	TAK
		Wynik DAS28-hsCRP	≤5,1	82 (45,1)	182	27 (12,9)	210	5,56 (3,38; 9,15)	0,32 (0,24; 0,41)	4 (3; 5)	TAK
			>5,1	213 (40,2)	530	84 (16,7)	502	3,34 (2,50; 4,48)	0,23 (0,18; 0,29)	5 (4; 6)	TAK
		Wynik SDAI	Najniższy tercyl	97 (43,5)	223	39 (16,1)	242	4,01 (2,60; 6,18)	0,27 (0,19; 0,35)	4 (3; 6)	TAK
			Środkowy tercyl	99 (40,2)	246	37 (15,4)	240	3,69 (2,40; 5,70)	0,25 (0,17; 0,32)	4 (4; 6)	TAK
			Najwyższy tercyl	96 (40,9)	235	35 (15,6)	225	3,75 (2,40; 5,85)	0,25 (0,17; 0,33)	4 (4; 6)	TAK
		Wynik HAQ-DI	Najniższy tercyl	116 (45,3)	256	43 (17,2)	250	3,99 (2,65; 6,01)	0,28 (0,20; 0,36)	4 (3; 5)	TAK
			Środkowy tercyl	92 (38,7)	238	37 (14,1)	262	3,83 (2,48; 5,92)	0,25 (0,17; 0,32)	4 (4; 6)	TAK
			Najwyższy tercyl	87 (39,9)	218	31 (15,5)	200	3,62 (2,26; 5,79)	0,24 (0,16; 0,33)	5 (4; 7)	TAK
		RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem		246 (50,5)	487	94 (19,3)	488	4,28 (3,21; 5,70)	0,31 (0,26; 0,37)
RA-BUILD (Dougados 2017)	100 (44,1)	227				49 (21,5)	228	2,88 (1,91; 4,34)	0,23 (0,14; 0,31)	5 (4; 8)	TAK p≤0,001^,**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Chorzy niestosujący csDMARDs		5 (38,5)	13	2 (11,8)	17	4,69 (0,74; 29,83)	0,27 (-0,04; 0,57)	n/d	NIE
		Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX		48 (42,1)	114	22 (20,2)	109	2,88 (1,58; 5,23)	0,22 (0,10; 0,34)	5 (3; 10)	TAK
		Chorzy stosujący dodatkowo csDMARDs inne niż MTX		17 (39,5)	43	10 (22,7)	44	2,22 (0,87; 5,65)	0,17 (-0,02; 0,36)	n/d	NIE
		Chorzy stosujący dodatkowo MTX oraz inny csDMARD		30 (52,6)	57	15 (25,9)	58	3,19 (1,45; 6,98)	0,27 (0,10; 0,44)	4 (3; 10)	TAK
		Ogółem		346 (48,5)	714	143 (20,0)	716	3,61 (2,46; 5,30)	0,27 (0,19; 0,36)	4 (3; 6)	TAK
Odpowiedź na leczenie wg ACR70											
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem		12 (23,1) [^]	52	2 (2,0) [^]	98	14,40 (3,08; 67,29)	0,21 (0,09; 0,33)	5 (4; 12)	TAK p<0,001 ^{^*}
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>				92 (18,9)	487	23 (4,7)	488	4,71 (2,92; 7,58)	0,14 (0,10; 0,18)	8 (6; 10)	TAK p≤0,001 [^]
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>				41 (18,1)	227	7 (3,1)	228	6,96 (3,05; 15,88)	0,15 (0,10; 0,20)	7 (5; 10)	TAK p≤0,001 ^{^,**}
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018)</i>				133 (18,6)	714	30 (4,2)	716	5,23 (3,47; 7,90)	0,14 (0,11; 0,18)	8 (6; 10)	TAK
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA, RA-BEAM i RA-BUILD</i>				145 (18,9)	766	32 (3,9)	814	5,62 (3,78; 8,36)	0,15 (0,12; 0,18)	7 (6; 9)	TAK
		Wiek	<65 r.ż.	100 (17,3)	578	26 (4,3)	603	4,64 (2,97; 7,27)	0,13 (0,10; 0,16)	8 (7; 10)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018)			≥65 r.ż.	33 (24,3)	136	4 (3,5)	113	8,73 (2,99; 25,51)	0,21 (0,13; 0,29)	5 (4; 8)	TAK
	Płeć	Mężczyźni	33 (21,7)	152	8 (5,5)	145	4,75 (2,11; 10,68)	0,16 (0,09; 0,24)	7 (5; 12)	TAK	
		Kobiety	100 (17,8)	562	22 (3,9)	571	5,40 (3,35; 8,71)	0,14 (0,10; 0,17)	8 (6; 10)	TAK	
	Rasa	Biała	93 (20,2)	460	21 (4,6)	455	5,24 (3,20; 8,58)	0,16 (0,11; 0,20)	7 (5; 10)	TAK	
		Azjatycka	30 (14,9)	202	2 (1,0)	208	17,97 (4,23; 76,25)	0,14 (0,09; 0,19)	8 (6; 12)	TAK	
		Inna	10 (19,6)	51	7 (13,5)	52	1,57 (0,55; 4,50)	0,06 (-0,08; 0,20)	n/d	NIE	
	Masa ciała	<60 kg	30 (15,7)	191	4 (1,8)	219	10,02 (3,46; 29,00)	0,14 (0,08; 0,19)	8 (6; 13)	TAK	
		≥60 i 100 kg	96 (20,8)	461	23 (5,3)	436	4,72 (2,93; 7,60)	0,16 (0,11; 0,20)	7 (5; 10)	TAK	
		≥100 kg	7 (11,3)	62	3 (4,9)	61	2,46 (0,61; 10,00)	0,06 (-0,03; 0,16)	n/d	NIE	
	BMI	≤mediana	68 (19,7)	345	12 (3,3)	368	7,28 (3,87; 13,72)	0,16 (0,12; 0,21)	7 (5; 9)	TAK	
		>mediana	64 (17,4)	368	18 (5,2)	348	3,86 (2,24; 6,66)	0,12 (0,08; 0,17)	9 (6; 13)	TAK	
	Palenie	Tak	33 (21,9)	151	5 (3,6)	139	7,49 (2,83; 19,82)	0,18 (0,11; 0,26)	6 (4; 10)	TAK	
		Nie	100 (17,8)	562	25 (4,3)	577	4,78 (3,03; 7,54)	0,13 (0,10; 0,17)	8 (6; 10)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Czas od rozpoznania RZS	<1 rok	18 (15,9)	113	4 (3,8)	105	4,78 (1,56; 14,65)	0,12 (0,04; 0,20)	9 (5; 25)	TAK
			≥1 i <5 lat	48 (20,6)	233	7 (3,0)	234	8,41 (3,72; 19,03)	0,18 (0,12; 0,23)	6 (5; 9)	TAK
			≥5 i <10 lat	31 (18,7)	166	10 (6,0)	166	3,58 (1,69; 7,58)	0,13 (0,06; 0,20)	8 (5; 17)	TAK
			≥10 lat	36 (17,9)	201	9 (4,3)	210	4,87 (2,28; 10,41)	0,14 (0,08; 0,20)	8 (5; 13)	TAK
		Status serologiczny	Ujemny RF i ACPA	7 (9,9)	71	4 (5,7)	70	1,80 (0,50; 6,46)	0,04 (-0,05; 0,13)	n/d	NIE
			Dodatni RF lub ACPA	126 (19,6)	643	26 (4,0)	646	5,81 (3,75; 9,01)	0,16 (0,12; 0,19)	7 (6; 9)	TAK
		Liczba uprzednio stosowanych csDMARDs	≤1	71 (20,8)	342	12 (4,0)	302	6,33 (3,36; 11,93)	0,17 (0,12; 0,22)	6 (5; 9)	TAK
			2	40 (19,4)	206	10 (4,0)	250	5,78 (2,81; 11,89)	0,15 (0,09; 0,21)	7 (5; 12)	TAK
			≥3	22 (13,3)	166	8 (4,9)	164	2,98 (1,29; 6,90)	0,08 (0,02; 0,14)	13 (8; 50)	TAK
		Wynik DAS28-hsCRP	≤5,1	34 (18,7)	182	8 (3,8)	210	5,80 (2,61; 12,89)	0,15 (0,09; 0,21)	7 (5; 12)	TAK
			>5,1	99 (18,7)	530	22 (4,4)	502	5,01 (3,10; 8,10)	0,14 (0,11; 0,18)	8 (6; 10)	TAK
		Wynik SDAI	Najniższy tercyl	37 (16,6)	223	10 (4,1)	242	4,62 (2,24; 9,53)	0,12 (0,07; 0,18)	9 (6; 15)	TAK
			Środkowy tercyl	48 (19,5)	246	13 (5,4)	240	4,23 (2,23; 8,04)	0,14 (0,08; 0,20)	8 (5; 13)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Wynik HAQ-DI	Najwyższy tercyl	45 (19,1)	235	7 (3,1)	225	7,38 (3,25; 16,74)	0,16 (0,11; 0,22)	7 (5; 10)	TAK
			Najniższy tercyl	50 (19,5)	256	14 (5,6)	250	4,09 (2,20; 7,62)	0,14 (0,08; 0,20)	8 (5; 13)	TAK
			Środkowy tercyl	40 (16,8)	238	10 (3,8)	262	5,09 (2,48; 10,43)	0,13 (0,08; 0,18)	8 (6; 13)	TAK
			Najwyższy tercyl	43 (19,7)	218	6 (3,0)	200	7,94 (3,30; 19,12)	0,17 (0,11; 0,23)	6 (5; 10)	TAK
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem		145 (29,8)	487	39 (8,0)	488	4,88 (3,34; 7,14)	0,22 (0,17; 0,27)	5 (4; 6)	TAK p≤0,001 [^]
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>				55 (24,2)	227	18 (7,9)	228	3,73 (2,11; 6,59)	0,16 (0,10; 0,23)	7 (5; 10)	TAK p≤0,001 ^{^,**}
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>				200 (28,0)	714	57 (8,0)	716	4,50 (3,28; 6,17)	0,20 (0,16; 0,24)	5 (5; 7)	TAK

[^]p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

^{^^}liczbę n chorych obliczono na podstawie odsetków odczytanych z wykresu

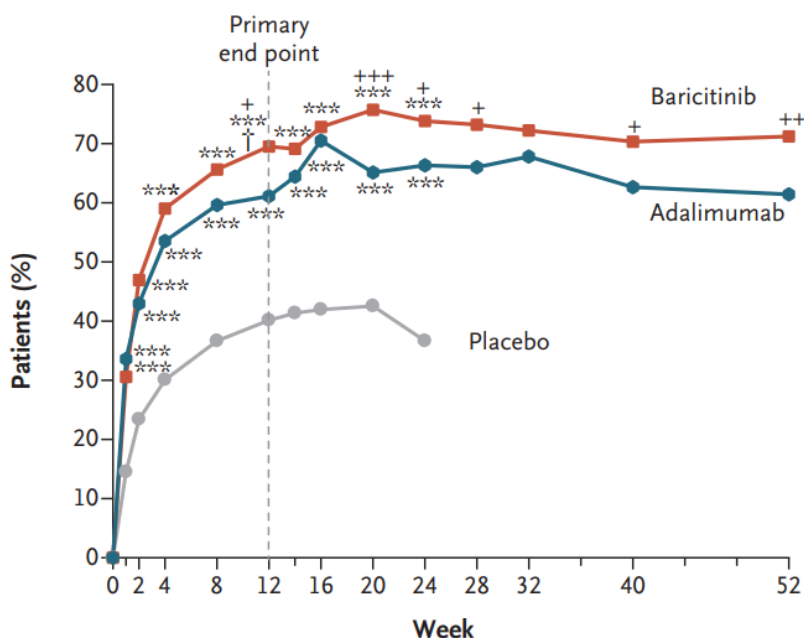
*zastosowano jednostronny test Fishera

**zastosowano model regresji logistycznej

Należy także zwrócić uwagę na **bardzo szybki czas rozpoczęcia działania baricytynibu**. Poniższy wykres przedstawia częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 w czasie. **Korzystne efekty leczenia baricytynibem odnotowywano u chorych już po około 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.**

Poniższy wykres przedstawia szczegółowe dane.

Rysunek 4.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20



Źródło: publikacja Taylor 2017

3.11.1.5. Odpowiedź na leczenie wg EULAR

Po 12 tygodniach terapii dobrą odpowiedź według EULAR uzyskał statystycznie większy odsetek chorych leczonych BAR niż PLC w każdej analizowanej podgrupie, bez względu na stosowaną terapię wspomagającą. W przypadku częstości dobrej i umiarkowanej odpowiedzi wg EULAR również odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść BAR, z wyjątkiem podgrupy chorych stosujących dodatkowo csDMARD inny niż MTX (podgrupa ta odznaczała się niską liczebnością chorych).

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 18.
Odpowiedź na leczenie wg EULAR

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Dobra odpowiedź wg EULAR											
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)</i>	12 tyg.	Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX	224 (42,5)	527	73 (14,4)	506	4,39 (3,24; 5,93)	0,28 (0,23; 0,33)	4 (4; 5)	TAK	
		Chorzy stosujący dodatkowo MTX i ≥1 lek csDMARDs	52 (39,7)	131	14 (9,5)	147	6,25 (3,26; 12,01)	0,30 (0,21; 0,40)	4 (3; 5)	TAK	
		Chorzy stosujący dodatkowo csDMARD inny niż MTX	15 (35,7)	42	7 (16,3)	43	2,86 (1,02; 7,98)	0,19 (0,01; 0,38)	6 (3; 100)	TAK	
		Stosowanie GKS	Tak	150 (38,5)	390	54 (13,4)	404	4,05 (2,85; 5,76)	0,25 (0,19; 0,31)	4 (4; 6)	TAK
			Nie	144 (44,4)	324	42 (13,6)	308	5,07 (3,42; 7,50)	0,31 (0,24; 0,37)	4 (3; 5)	TAK
Dobra i umiarkowana odpowiedź wg EULAR											
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)</i>	12 tyg.	Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX	456 (86,5)	527	285 (56,3)	506	4,98 (3,67; 6,76)	0,30 (0,25; 0,35)	4 (3; 4)	TAK	
		Chorzy stosujący dodatkowo MTX i ≥1 lek csDMARDs	111 (84,7)	131	72 (49,0)	147	5,78 (3,25; 10,28)	0,36 (0,26; 0,46)	3 (3; 4)	TAK	
		Chorzy stosujący dodatkowo csDMARD inny niż MTX	31 (73,8)	42	25 (58,1)	43	2,03 (0,81; 5,07)	0,16 (-0,04; 0,36)	n/d	NIE	
		Stosowanie GKS	Tak	325 (83,3)	390	223 (55,2)	404	4,06 (2,92; 5,65)	0,28 (0,22; 0,34)	4 (3; 5)	TAK
			Nie	282 (87,0)	324	164 (53,2)	308	5,90 (3,98; 8,74)	0,34 (0,27; 0,40)	3 (3; 4)	TAK

3.11.1.6. Wskaźniki ostrej fazy

Interwencja badana wykazała **istotnie statystycznie** wyższy efekt terapeutyczny w zakresie redukcji wskaźników ostrej fazy (zarówno CRP, jak i OB) niż PLC+csDMARDs. Różnice istotne statystycznie odnotowano w 12. i 24. tygodniu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 19.
Zmiana poziomu wskaźników ostrej fazy względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia [^] (SD)	N	Średnia [^] (SD)	N		
Zmiana CRP względem wartości początkowych [mg/l]							
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	-2,0 (b/d) ^{^^}	52	-0,4 (b/d) ^{^^}	98	-1,6 (b/d) ^{^^^}	TAK p<0,01
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		-14,82 (23,65)	487	-2,25 (21,71)	488	-12,57 (-15,42; -9,72)	TAK p≤0,05
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		-8,83 (b/d) ^{**}	227	0,12 (b/d) ^{**}	228	-8,95 (b/d)	TAK p≤0,001
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	-15,13 (23,09)	487	-2,94 (20,75)	488	-12,19 (-14,95; -9,43)	TAK p≤0,05
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		-7,19 (b/d) ^{**}	227	-1,49 (b/d) ^{**}	228	-5,70 (b/d)	TAK p≤0,001
Zmiana OB względem wartości początkowych [mm/godz.]							
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	-9,0 (b/d) ^{^^}	52	-5,5 (b/d) ^{^^}	98	-3,5 (b/d) ^{^^^}	TAK p<0,01
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		-17,9 (25,5)	487	-5,5 (20,8)	488	-12,40 (-15,32; -9,48)	TAK p≤0,05
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		-10,65 (b/d) ^{**}	227	-2,11 (b/d) ^{**}	228	-8,54 (b/d)	TAK p≤0,001
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	-20,0 (25,8)	487	-6,6 (23,5)	488	-13,40 (-16,50; -10,30)	TAK p≤0,05
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		-10,29 (b/d) ^{**}	227	-3,45 (b/d) ^{**}	228	-6,84 (b/d)	TAK p≤0,001

[^]wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

^{^^}mediana

^{^^^}różnica median

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**wartości odczytane z wykresu

3.11.1.7. Ocena aktywności choroby w skali VAS

Korzystne zmiany w ocenie aktywności choroby w skali VAS przez badacza i przez chorego były **istotnie statystycznie** większe w grupie BAR+csDMARD niż PLC+csDMARD.

W ocenie badacza po 12 tygodniach zmniejszenie aktywności choroby wynosiło 30,4-38,1 mm w grupie BAR+csDMARD i 19-24,3 mm w grupie kontrolnej. Po 24 tygodniach aktywność choroby w ocenie badacza zmniejszyła się o 39,95-41,8 mm w grupie BAR+csDMARD, a w grupie kontrolnej o 25,9-26,28 mm.

W ocenie chorego po 12 tygodniach w grupie BAR+csDMARD zmniejszenie aktywności choroby wynosiło 25,4-31,2 mm i 10,3-16,8 mm w grupie kontrolnej. Po 24 tygodniach aktywność choroby w ocenie chorego uległa zmniejszeniu o ok. 29,3-33,1 mm w grupie badanej, a w grupie kontrolnej o ok. 17-18,9 mm.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia [^] (SD)	N	Średnia [^] (SD)	N		
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (globalna ocena badacza) (0-100)							
<i>IVC-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	-30,4 (b/d)	52	-19,0 (b/d)	98	-11,40 (b/d)	TAK p<0,001*
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		-38,1 (22,2)	487	-24,3 (23,5)	488	-13,80 (-16,67; -10,93)	TAK p≤0,05*
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		-34,25 (b/d)**	227	-21,70 (b/d)**	228	-12,55 (b/d)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	-41,8 (22,4)	487	-25,9 (25,7)	488	-15,90 (-18,93; -12,87)	TAK p≤0,05*
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		-39,95 (b/d)**	227	-26,28 (b/d)**	228	-13,67 (b/d)	TAK p≤0,001*
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (globalna ocena chorego) (0-100)							
<i>IVC-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	-25,4 (b/d)	52	-10,3 (b/d)	98	-15,1 (b/d)	TAK p<0,001*

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia [^] (SD)	N	Średnia [^] (SD)	N		
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	-31,2 (25,3)	487	-16,7 (26,8)	488	-14,50 (-17,77; -11,23)	TAK p≤0,05*
RA-BUILD (Dougados 2017)		-25,92 (b/d)**	227	-16,79 (b/d)**	228	-9,13 (b/d)	TAK p≤0,001*
RA-BEAM (Taylor 2017)		-33,1 (26,1)	487	-17,0 (26,7)	488	-16,10 (-19,41; -12,79)	TAK p≤0,05*
RA-BUILD (Dougados 2017)		-29,26 (b/d)**	227	-18,92 (b/d)**	228	10,34 (b/d)	TAK p≤0,001*

[^]wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**wartości odczytane z wykresu

3.11.1.8. Ocena obrzęknięcia i bolesności stawów

Zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach terapii wykazano **istotne statystycznie** różnice między grupami w odniesieniu do zmian wskaźników dotyczących obrzęknięcia stawów oraz bolesności stawów względem wartości początkowych. W grupie BAR+csDMARD zaobserwowano obniżenie się wartości wskaźników o ok. 9-10 punktów (obrzęknięcie stawów) oraz o ok. 12-16 punktów (bolesność stawów), a w grupie kontrolnej odpowiednio o ok. 6 punktów (obrzęknięcie stawów) oraz o ok. 8-10 punktów (bolesność stawów).

W badaniu *I4V-MC-JADA* raportowano również zmianę procentową wskaźników, która wyniosła 68% w grupie interwencji badanej oraz 40% w grupie kontrolnej (w przypadku wskaźnika obrzęknięcia stawów) oraz odpowiednio 60% vs 31% (w przypadku wskaźnika bolesności stawów). Różnice były **istotne statystycznie** na korzyść grupy BAR+csDMARD.

Wyniki zaprezentowano poniżej w tabeli.

Tabela 21.
Zmiana wskaźników dotyczących oceny stawów względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD) [^]	N	Średnia (SD) [^]	N		
Zmiana wskaźnika dotyczącego obrzęknięcia stawów względem wartości początkowych (0-66)							
<i>I4V-MC-JADA</i> (Keystone 2015)	12 tyg.	-9,6 (b/d)	52	-6,7 (b/d)	98	-2,9 (b/d)	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	-9,5 (7,3)	487	-5,7 (8,9)	488	-3,80 (-4,82; -2,78)	TAK p≤0,05
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		-8,55 (b/d)**	227	-6,07 (b/d)**	228	-2,48 (b/d)	TAK p≤0,001
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	-10,2 (8,0)	487	-6,0 (9,9)	488	-4,20 (-5,33; -3,07)	TAK p≤0,05
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		-9,29 (b/d)**	227	-5,97 (b/d)**	228	-3,32 (b/d)	TAK p≤0,001
Poprawa wskaźnika dotyczącego obrzęknięcia stawów względem wartości początkowych (0-66) [%]							
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	68 (b/d)	52	40 (b/d)	98	28 (b/d)	TAK p<0,001
Zmiana wskaźnika dotyczącego bolesności stawów względem wartości początkowych (0-68)							
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	-12,2 (b/d)	52	-7,6 (b/d)	98	-4,6 (b/d)	TAK p<0,001
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		-13,2 (11,9)	487	-7,7 (12,2)	488	-5,50 (-7,01; -3,99)	TAK p≤0,05
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		-12,83 (b/d)**	227	-9,73 (b/d)**	228	-3,1 (b/d)	TAK p≤0,01
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	-14,9 (12,4)	487	-7,9 (13,1)	488	-7,00 (-8,60; -5,40)	TAK p≤0,05
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		-15,73 (b/d)**	227	-10,17 (b/d)**	228	-5,56 (b/d)	TAK p≤0,001
Poprawa wskaźnika dotyczącego bolesności stawów względem wartości początkowych (0-68) [%]							
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	60 (b/d)	52	31 (b/d)	98	29 (b/d)	TAK p<0,001

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**wartości odczytane z wykresu

^w publikacji *Taylor 2017* i *Dougados 2017* podano informację, że średnie obliczono metodą najmniejszych kwadratów

3.11.2. Ocena progresji radiologicznej

Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS ≤0 pkt po 24 tygodniach terapii została odnotowana u ponad 80% chorych w grupie interwencji badanej oraz u 70,4-74,2% chorych w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami były **znamienna statystycznie** w przypadku badania *RA-BEAM*, ale nie w przypadku badania *RA-BUILD*

(należy jednak mieć na uwadze, że liczebność populacji w badaniu *RA-BUILD* była niemal dwukrotnie mniejsza). Wynik metaanalizy obu badań wskazuje jednak na **istotną statystycznie** przewagę interwencji badanej.

Częstość osiągnięcia średniej zmiany względem wartości początkowych w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt wynosiła ponad 88% chorych leczonych BAR+csDMARD, a w przypadku chorych otrzymujących PLC+csDMARD nie przekraczała 78%. Różnice pomiędzy grupami były **istotne statystycznie** na korzyść BAR+csDMARD.

Częstość występowania średniej zmiany względem wartości początkowych w skali mTSS $\leq 1,22$ pkt (najmniejsza wykrywalna zmiana) wynosiła ponad 91% chorych leczonych BAR+csDMARD, a w przypadku chorych otrzymujących PLC+csDMARD nie przekraczała 84%. Różnice pomiędzy grupami były **istotne statystycznie** na korzyść grupy BAR+csDMARD.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 22.
Częstość występowania zmiany wyniku w skali mTSS

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS [^]
		n (%)	N	n (%)	N				
Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS ≤ 0 pkt									
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		396 (81,3)	487*	344 (70,5 [#])	488*	1,82 (1,35; 2,46)	0,11 (0,05; 0,16)	10 (7; 20)	TAK $p \leq 0,001$
		396 (81,3)	487**	344 (70,5 [#])	488**	1,82 (1,35; 2,46)	0,11 (0,05; 0,16)	10 (7; 20)	TAK $p \leq 0,001$
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	24 tyg.	182 (80,2 [#])	227	169 (74,1 [#])	228	1,41 (0,91; 2,19)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM</i> i <i>RA-BUILD</i>		578	714	513	716	1,68 (1,31; 2,15)	0,09 (0,05; 0,14)	12 (8; 20)	TAK
Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt									
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	429 (88,1)	487*	369 (75,6 [#])	488*	2,39 (1,69; 3,36)	0,12 (0,08; 0,17)	9 (6; 13)	TAK $p \leq 0,001$
		432 (88,7)	487**	376 (77,0)	488**	2,34 (1,65; 3,32)	0,12 (0,07; 0,16)	9 (7; 15)	TAK $p \leq 0,001$
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		202 (89,0 [#])	227	177 (77,6 [#])	228	2,33 (1,39; 3,91)	0,11 (0,05; 0,18)	10 (6; 20)	TAK $p \leq 0,01$

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS [^]
		n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań RA-BEAM* i RA-BUILD		631	714	546	716	2,37 (1,78; 3,15)	0,12 (0,08; 0,16)	9 (7; 13)	TAK
Metaanaliza badań RA-BEAM** i RA-BUILD		634	714	553	716	2,34 (1,75; 3,12)	0,12 (0,08; 0,15)	9 (7; 13)	TAK
Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS $\leq 1,22$ pkt*** (najmniejsza wykrywalna zmiana)									
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	446 (91,6 [#])	487*	396 (81,1 [#])	488*	2,53 (1,71; 3,74)	0,10 (0,06; 0,15)	10 (7; 17)	TAK p $\leq 0,001$
		447 (91,8 [#])	487**	395 (81,0)	488**	2,63 (1,77; 3,90)	0,11 (0,07; 0,15)	10 (7; 15)	TAK p $\leq 0,001$
211 (93,0 [#])		227	190 (83,3 [#])	228	2,64 (1,42; 4,88)	0,10 (0,04; 0,15)	10 (7; 25)	TAK p $\leq 0,01$	
657		714	586	716	2,56 (1,84; 3,56)	0,10 (0,07; 0,14)	10 (8; 15)	TAK	
658		714	585	716	2,63 (1,89; 3,67)	0,10 (0,07; 0,14)	10 (8; 15)	TAK	

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

**analiza LOCF

***w przypadku badania RA-BUILD autorzy wskazali wartość 1,2 pkt jako najmniejszą wykrywalną zmianę

[^]istotność statystyczna i p-wartość określona przez autorów badań

[#]odnotowano rozbieżności pomiędzy odsetkiem chorych uzyskanym po oszacowaniu liczby n i N chorych na podstawie odsetka podanego przez autorów badania. Różnica pomiędzy samodzielnie obliczonym odsetkiem chorych, a odsetkiem obliczonym przez autorów badania nie przekraczała jednak 0,2%

Ocena progresji radiologicznej w badaniu RA-BEAM wykazała **istotne różnice** między grupami BAR+csDMARD i PLC+csDMARD po 24 tygodniach terapii na korzyść interwencji badanej, zarówno na podstawie oceny ogólnej w skali Sharpa, jak i w ocenie wskaźnika nadżerek stawowych i wskaźnika zwężenia szpar stawowych. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych palących tytoń oraz chorych z masą ciała powyżej 100 kg, w których nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami.



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

Wyniki zaprezentowano poniżej w tabeli.

Tabela 23.
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS	
				Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N			
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena ogólna w skali Sharpa (mTSS)										
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem		0,41 (1,59)	487*	0,90 (2,32)	488*	-0,49 (-0,74; -0,24)	TAK p≤0,05^^	
				0,38 (b/d)	487**	0,83 (b/d)	488**	-0,45 (b/d)	TAK p≤0,001	
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)				0,15 (b/d)	227	0,70 (b/d)	228	-0,55 (b/d)	TAK p≤0,01	
<i>RA-BEAM i RA-BUILD</i> (Kremer 2018)		Palenie papierosów		Tak	0,59 (2,98***)	142	1,06 (2,92***)	126	-0,47 (-1,18; 0,24)	NIE
				Nie	0,24 (1,83***)	525	0,72 (1,82***)	518	-0,48 (-0,70; -0,26)	TAK
		Masa ciała		<60 kg	0,45 (2,41***)	180	1,11 (2,40***)	200	-0,66 (-1,14; -0,18)	TAK
	≥60 kg i <100 kg			0,27 (2,08***)	432	0,67 (2,18***)	391	-0,40 (-0,69; -0,11)	TAK	
	≥100 kg			0,10 (1,05***)	56	0,43 (1,02***)	53	-0,33 (-0,72; 0,06)	NIE	
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika nadżerek stawowych										
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem		0,29 (1,12)	487*	0,61 (1,58)	488*	-0,32 (-0,49; -0,15)	TAK p≤0,05^^	
				0,27 (b/d)	487**	0,56 (b/d)	488**	-0,29 (b/d)	TAK p≤0,001	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			0,11 (b/d)	227	0,47 (b/d)	228	-0,36 (b/d)	TAK p≤0,01
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika zwężenia szpar stawowych								
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,12 (0,74)	487*	0,29 (1,15)	488*	-0,17 (-0,29; -0,05)	TAK p≤0,05^^
			0,11 (b/d)	487**	0,27 (b/d)	488**	-0,16 (b/d)	TAK p≤0,01
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			0,04 (b/d)	227	0,23 (b/d)	228	-0,19 (b/d)	TAK p≤0,05

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

**analiza LOCF

***SD obliczono na podstawie podanego SE

^średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów

^^p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

3.11.3. Ocena uszkodzenia stawów na podstawie MRI

Po 12 tygodniach leczenia w badaniu *Peterfy 2019* (stanowiącym podbadanie badania *IV-MC-JADA*) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą BAR+csDMARD i PLC+csDMARD w częstości występowania poprawy w zakresie zapalenia błony maziowej i zapalenia kości, jednak liczbowo poprawa wystąpiła u większego odsetka w grupie BAR+csDMARD. Niemniej różnice **istotnie statystycznie** obserwowano po dłuższym czasie terapii – po 24 tygodniach poprawa w zakresie zapalenia błony maziowej została odnotowana u ok. 31% chorych z grupy badanej i u ok. 8% chorych z grupy kontrolnej, natomiast w zakresie zapalenia kości u ok. 31% chorych z grupy BAR+csDMARD i u ok. 11% chorych z grupy PLC+csDMARD.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 24.

Częstość występowania poprawy w zakresie zapalenia błony maziowej i zapalenia kości

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa w zakresie zapalenia błony maziowej									
<i>Peterfy 2019</i>	12 tyg.	8 (30,8)	26	6 (12,5)	48	3,11 (0,94; 10,27)	0,18 (-0,02; 0,38)	n/d	NIE
	24 tyg.	8 (30,8)	26	4 (8,3)	48	4,89 (1,31; 18,29)	0,22 (0,03; 0,42)	5 (3; 34)	TAK
Poprawa w zakresie zapalenia kości									
<i>Peterfy 2019</i>	12 tyg.	6 (23,1)	26	5 (10,4)	48	2,58 (0,70; 9,47)	0,13 (-0,06; 0,31)	n/d	NIE
	24 tyg.	8 (30,8)	26	5 (10,4)	48	3,82 (1,10; 13,28)	0,20 (0,01; 0,40)	5 (3; 100)	TAK

Brak pogorszenia stopnia uszkodzenia kości występował **istotnie statystycznie** częściej w grupie badanej niż kontrolnej zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach. Po 12 i 24 tygodniach ten punkt końcowy został odnotowany u niemal wszystkich chorych (96%) z grupy badanej vs u odpowiednio 79,5% (w 12 tyg.) i 76,9% chorych (w 24 tyg.) z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 25.

Częstość występowania braku pogorszenia w zakresie uszkodzenia kości i zaniku chrząstki

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Brak pogorszenia w zakresie uszkodzenia kości									
Peterfy 2019	12 tyg.	24 (96,0)	25	31 (79,5)	39	6,19 (0,72; 52,96)	0,17 (0,02; 0,31)	6 (4; 50)	TAK
	24 tyg.	24 (96,0)	25	30 (76,9)	39	7,20 (0,85; 60,86)	0,19 (0,04; 0,34)	6 (3; 25)	TAK
Brak pogorszenia w zakresie zaniku chrząstki									
Peterfy 2019	12 tyg.	25 (100,0)	25	37 (94,9)	39	3,40 (0,16; 73,81)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
	24 tyg.	25 (100,0)	25	35 (89,7)	39	6,46 (0,33; 125,47)	0,10 (-0,01; 0,21)	n/d	NIE

Odsetek nowych stawów zmienionych chorobowo w przypadku większości ocenianych parametrów był niższy w grupie interwencji badanej niż kontrolnej. Zmiany na niekorzyść BAR+csDMARDs odnotowano natomiast w przypadku odsetka nowych stawów zmienionych chorobowo przez zapalenie błony maziowej w 24. tygodniu oraz przez zapalenie kości w 12. tygodniu.

Tabela poniżej prezentuje wyniki szczegółowe.

Tabela 26.

Odsetek nowych stawów zmienionych chorobowo przez zapalenie błony maziowej, zapalenie kości, proces uszkodzenia kości lub zaniku chrząstki

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Odsetek nowych stawów zmienionych chorobowo przez zapalenie błony maziowej [%]							
Peterfy 2019	12 tyg.	1,3 (b/d)	26	3,5 (b/d)	48	-2,2 (b/d)	b/d
	24 tyg.	6,4 (b/d)	26	3,5 (b/d)	48	2,9 (b/d)	b/d
Odsetek nowych stawów zmienionych chorobowo przez zapalenie kości [%]							
Peterfy 2019	12 tyg.	2,3 (b/d)	26	2,1 (b/d)	48	0,2 (b/d)	b/d
	24 tyg.	1,8 (b/d)	26	2,1 (b/d)	48	-0,3 (b/d)	b/d
Odsetek nowych stawów zmienionych chorobowo przez proces uszkodzenia kości [%]							
Peterfy 2019	12 tyg.	0,9 (b/d)	25	2,7 (b/d)	39	-1,8 (b/d)	b/d
	24 tyg.	0,2 (b/d)	25	2,7 (b/d)	39	-2,5 (b/d)	b/d
Odsetek nowych stawów zmienionych chorobowo przez proces zaniku chrząstki [%]							
Peterfy 2019	12 tyg.	0,0 (b/d)	25	1,1 (b/d)	39	-1,1 (b/d)	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	24 tyg.	0,0 (b/d)	25	1,1 (b/d)	39	-1,1 (b/d)	b/d

Istotne statystycznie zmiany w zakresie nasilenia zapalenia błony maziowej, zapalenia kości, łącznego wyniku stanu zapalnego oraz ogólnego wskaźnika uszkodzenia stawów odnotowano zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach na korzyść interwencji badanej. W przypadku zmiany nasilenia procesu uszkodzenia kości i zaniku chrząstki **istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupami na korzyść BAR+csDMARD odnotowano odpowiednio w 24. i 12. tygodniu terapii.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 27.

Zmiana stopnia nasilenia zapalenia błony maziowej, zapalenia kości, procesu uszkodzenia kości lub zaniku chrząstki[#]

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS ^{***}
		Średnia** (SE)	N	Średnia** (SE)	N		
Zmiana nasilenia zapalenia błony śluzowej wg systemu RAMRIS							
<i>Peterfy 2019</i>	12 tyg.	-1,50 (b/d*)	b/d	-0,11 (0,19)	b/d	-1,39 (b/d)	TAK p<0,01
	24 tyg.	-1,71 (b/d*)	b/d	-0,12 (b/d*)	b/d	-1,59 (b/d)	TAK p<0,01
Zmiana nasilenia zapalenia kości wg systemu RAMRIS							
<i>Peterfy 2019</i>	12 tyg.	-3,24 (b/d*)	b/d	0,00 (b/d*)	b/d	-3,24 (b/d)	TAK p<0,01
	24 tyg.	-3,35 (b/d*)	b/d	0,00 (b/d*)	b/d	-3,35 (b/d)	TAK p<0,01
Zmiana łącznego wyniku stanu zapalnego							
<i>Peterfy 2019</i>	12 tyg.	-7,93 (b/d*)	b/d	-0,32 (b/d*)	b/d	-7,61 (b/d)	TAK p<0,001
	24 tyg.	-8,54 (b/d*)	b/d	-0,29 (b/d*)	b/d	-8,25 (b/d)	TAK p<0,001
Zmiana nasilenia procesu uszkodzenia kości wg systemu RAMRIS							
<i>Peterfy 2019</i>	12 tyg.	0,11 (0,28)	b/d	0,90 (b/d*)	b/d	0,79 (b/d)	NIE p<0,20 [^]
	24 tyg.	-0,38 (b/d*)	b/d	1,71 (0,65)	b/d	-1,33 (b/d)	TAK p<0,01
Zmiana nasilenia procesu zaniku chrząstki w skali CARLOS							
<i>Peterfy 2019</i>	12 tyg.	-0,31 (b/d*)	b/d	0,09 (0,12)	b/d	-0,40 (b/d)	TAK p<0,05

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS***
		Średnia** (SE)	N	Średnia** (SE)	N		
	24 tyg.	-0,21 (0,21)	b/d	0,18 (0,24)	b/d	-0,39 (b/d)	NIE p<0,20 [^]
Zmiana ogólnego wskaźnika uszkodzenia stawów							
<i>Peterfy 2019</i>	12 tyg.	-0,47 (b/d*)	b/d	1,12 (1,09)	b/d	-1,59 (b/d)	TAK p<0,05
	24 tyg.	-0,95 (b/d*)	b/d	2,13 (1,00)	b/d	-3,08 (b/d)	TAK p<0,01

*jakość wykresu uniemożliwiła precyzyjny odczyt miary rozrzutu

**średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów

***p-wartość przedstawiona przez autorów badania

[^]według protokołu badania wynik uznawano za istotny statystycznie, gdy p-wartość wynosiła <0,20, jednakże w publikacji *Peterfy 2019* autorzy przyjęli, że wynik jest istotny statystycznie, gdy p-wartość wynosi <0,05 przy założeniu dwustronnej hipotezy alternatywnej

#dane dla tego punktu końcowego odczytywano z wykresu

3.11.4. Ocena poziomu biomarkerów uszkodzenia stawów

C1M, C3M oraz C4M są metabolitami degradacji kolagenu odpowiednio typu I, II, III i IV, które mogą służyć jako biomarkery uszkodzenia stawów u chorych na RZS. Ich występowanie związane jest z remodelingiem tkanki łącznej oraz toczącym się stanem zapalnym. Z kolei metabolit C2M jest uwalniany podczas reakcji rozpadu kolagenu typu II i stanowi jeden z biomarkerów uszkodzenia tkanki chrzęstnej.

CTX1 to jeden z biochemicznych wskaźników przebudowy kości, który powstaje podczas resorpcji tkanki kostnej na skutek działania osteoklastów i rozpadu kolagenu. Osteokalcyna, podobnie jak CTX1 również jest wskaźnikiem przebudowy kości uwalnianym podczas procesu resorpcji tkanki kostnej (zaznacza się jednak, że niektóre formy osteokalcyny produkowane są przez osteoblasty i mogą odzwierciedlać proces kościotworzenia).

Po 12 tygodniach leczenia w badaniu *RA-BUILD* leczenie BAR+csDMARD wiązało się z wyższą korzystną zmianą w zakresie poziomu C1M, C3M, C4M oraz CTX-1 niż leczenie PLC+csDMARD. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie i wynosiły odpowiednio -25,8%, -15,8%, -11,1% i -15,0%. Różnice pomiędzy grupą BAR+csDMARD vs PLC+csDMARD w zakresie poziomu C2M i osteokalcyny nie były istotne statystycznie.

Tabela poniżej przedstawia dane szczegółowe.

Tabela 28.
Zmiana poziomu biomarkerów uszkodzenia stawów*

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana poziomu C1M [%]							
<i>RA-BUILD (Thudium 2020)</i>	12 tyg.	-32,35 (b/d [^])	b/d	-6,54 (b/d [^])	b/d	-25,81 (b/d)	TAK p≤0,001**
Zmiana poziomu C2M [%]							
<i>RA-BUILD (Thudium 2020)</i>	12 tyg.	-4,46 (b/d [^])	b/d	-3,96 (b/d [^])	b/d	-0,50 (b/d)	NIE
Zmiana poziomu C3M [%]							
<i>RA-BUILD (Thudium 2020)</i>	12 tyg.	-16,01 (b/d [^])	b/d	-0,19 (b/d [^])	b/d	-15,82 (b/d)	TAK p≤0,001**
Zmiana poziomu C4M [%]							
<i>RA-BUILD (Thudium 2020)</i>	12 tyg.	-15,91 (b/d [^])	b/d	-4,82 (b/d [^])	b/d	-11,09 (b/d)	TAK p≤0,001**
Zmiana poziomu CTX-1 [%]							
<i>RA-BUILD (Thudium 2020)</i>	12 tyg.	-17,71 (b/d [^])	b/d	-2,71 (b/d [^])	b/d	-15,00 (b/d)	TAK p≤0,05**
Zmiana poziomu osteokalcyny [%]							
<i>RA-BUILD (Thudium 2020)</i>	12 tyg.	0,06 (b/d [^])	b/d	0,31 (b/d [^])	b/d	-0,25 (b/d)	NIE

*dane dla tego punktu końcowego odczytywano z wykresu

**p-wartość przedstawiona przez autorów badania

[^]na wykresach przedstawiono słupki błędów, jednakże nie określono rodzaju miary rozrzutu

3.11.5. Ocena natężenia bólu

3.11.5.1. Ocena w skali VAS

Natężenie bólu oceniano w badaniu *RA-BEAM* w skali VAS. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na **istotnie statystycznie** większą redukcję bólu w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Po 12 tygodniach leczenia w grupie BAR+csDMARD natężenie bólu w skali VAS oceniono na 29 mm w grupie badanej i 43 mm w grupie kontrolnej. Po 24 tygodniach wynik w grupie kontrolnej nie zmienił się, a w grupie badanej uległ dalszej redukcji do 27 mm. Różnice pomiędzy grupami były **znamiennie statystycznie**.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Wynik oceny natężenia bólu w skali VAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Ocena natężenia bólu w skali VAS [mm]								
<i>RA-BEAM (Michaud 2019)</i>	12 tyg.	Ogółem	29 (23)	482	43 (24)	484	-14 (-16,96; -11,04)	TAK p<0,001*
	24 tyg.		27 (23)	482	43 (25)	484	-16 (-19,03; -12,97)	TAK p<0,001*

*istotność statystyczna i p-wartość przedstawiona przez autorów badania

**w celu imputacji brakujących wartości przeprowadzono analizę mLOCF

Zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach chorych względem statusu uzyskania remisji stosowanie BAR+csDMARD wiązało się z większą redukcją bólu w skali VAS niż w grupie kontrolnej. Różnice pomiędzy grupami zarówno po 12 tygodniach, jak i po 24 tygodniach były istotne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 30.
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		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>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	-25,0 (b/d)	52	-8,8 (b/d)	98	-16,2 (b/d)	TAK p<0,001*	
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>			-31,5 (27,1)^	487	-17,1 (26,4)^	488	-14,40 (-17,76; -11,04)	TAK p<0,05*	
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			-23,57 (b/d)**	227	-15,75 (b/d)**	228	-7,82 (b/d)	TAK p<0,001*	
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>			24 tyg.	-33,6 (26,7)^	487	-17,5 (26,5)^	488	-16,10 (-19,44; -12,76)	TAK p<0,05*
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>				-27,97 (b/d)**	227	-19,64 (b/d)**	228	-8,33 (b/d)	TAK p<0,001*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
RA-BEAM (Fautrel 2019)		Chorzy w stanie remisji	-46,4 (b/d)	87	-27,3 (b/d)	24	-19,10 (b/d)	TAK p<0,01*
		Chorzy w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby	-45,9 (b/d)	154	-26,8 (b/d)	46	-19,10 (b/d)	TAK p<0,001*
		Chorzy, którzy nie są w stanie remisji oraz którzy nie osiągnęli niskiej aktywności choroby	-31,8 (b/d)	266	-20,8 (b/d)	276	-11,0 (b/d)	TAK p<0,001*

^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

*istotność statystyczna i p-wartość przedstawiona przez autorów badania

**wartości odczytane z wykresu

Częstość występowania pozostałego bólu ocenianego jako ≤ 40 mm, ≤ 20 mm i ≤ 10 mm w skali VAS była **istotnie statystycznie** wyższa w grupie badanej niż kontrolnej, co świadczy o przewadze BAR+csDMARD nad PLC+csDMARD pod względem stopnia redukcji bólu.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 31.
Częstość występowania granicy pozostającego bólu (ang. *threshold of remaining pain*) w skali VAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Granica pozostającego bólu znajdująca się ≤40 mm na skali VAS										
RA-BEAM (Taylor 2019b)	12 tyg.	Ogółem	335 (69,5)	482	225 (46,6**)	483	2,61 (2,01; 3,40)	0,23 (0,17; 0,29)	5 (4; 6)	TAK p≤0,001
	24 tyg.		351 (72,8)	482	236 (48,9)	483	2,80 (2,14; 3,67)	0,24 (0,18; 0,30)	5 (4; 6)	TAK p≤0,001
Granica pozostającego bólu znajdująca się ≤20 mm na skali VAS										
RA-BEAM (Taylor 2019b)	12 tyg.	Ogółem	209 (43,4)	482	103 (21,3)	483	2,82 (2,13; 3,75)	0,22 (0,16; 0,28)	5 (4; 7)	TAK p≤0,001
	24 tyg.		239 (49,6 [^])	482	105 (21,7)	483	3,54 (2,67; 4,69)	0,28 (0,22; 0,34)	4 (3; 5)	TAK p≤0,001
Granica pozostającego bólu znajdująca się ≤10 mm na skali VAS										
RA-BEAM (Taylor 2019b)	12 tyg.	Ogółem	124 (25,7)	482	52 (10,8)	483	2,87 (2,02; 4,09)	0,15 (0,10; 0,20)	7 (5; 10)	TAK p≤0,001
	24 tyg.		144 (29,9)	482	56 (11,6)	483	3,25 (2,31; 4,56)	0,18 (0,13; 0,23)	6 (5; 8)	TAK p≤0,001

*p-wartość przedstawiona przez autorów badania

**autorzy badania przedstawili odsetek równy 46%, nieznana przyczyna rozbieżności

[^] autorzy badania przedstawili odsetek równy 49%, nieznana przyczyna rozbieżności

Częstość występowania redukcji bólu wg skali VAS o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 70\%$ była **istotnie statystycznie** większa w grupie BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach redukcja bólu w skali VAS o co najmniej 30% została odnotowana u 73% chorych w grupie badanej i u 47% chorych w grupie kontrolnej. Po 24 tygodniach odsetki te wynosiły odpowiednio 74,1% i 49,1%. Redukcja bólu w skali VAS o co najmniej 50% po 12 tygodniach wystąpiła u 57,1% chorych w grupie badanej i u 31,1% chorych w grupie kontrolnej. Po 24 tygodniach częstość występowania redukcji o $\geq 50\%$ wynosiła odpowiednio 61% chorych leczonych BAR+csDMARD oraz 32,1% chorych z grupy kontrolnej. Z kolei redukcję bólu o co najmniej 70% odnotowano u ok. 37% chorych z grupy badanej oraz u 14,1% chorych w grupie kontrolnej (po 12 tygodniach leczenia), a po 24 tygodniach odpowiednio u 41,1% vs 15,9% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 32.
Częstość występowania redukcji bólu w skali VAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Redukcja bólu w skali VAS										
<i>RA-BEAM (Taylor 2019b)</i>	24 tyg.	Chorzy z poziomem CRP ≤3 mg/l	94 (37,8)**	249	14 (26,9)**	52	1,65 (0,85; 3,20)	0,11 (-0,03; 0,24)	n/o***	TAK p≤0,001
		Chorzy z poziomem CRP <3 i ≤10 mg/l	38 (36,2)**	105	28 (25,0)**	112	1,70 (0,95; 3,05)	0,11 (-0,01; 0,23)	n/o***	TAK p≤0,05
		Chorzy z poziomem CRP >10 mg/l	22 (32,8)**	67	29 (18,1)**	160	2,21 (1,15; 4,23)	0,15 (0,02; 0,27)	7 (4; 50)	TAK p≤0,001
Redukcja bólu w skali VAS o ≥30%										
<i>RA-BEAM (Taylor 2019b)</i>	12 tyg.	Ogółem	352 (73,0)	482	227 (47,0)	483	3,05 (2,33; 4,00)	0,26 (0,20; 0,32)	4 (4; 5)	TAK p≤0,001
	24 tyg.		357 (74,1)	482	237 (49,1)	483	2,96 (2,26; 3,89)	0,25 (0,19; 0,31)	4 (4; 6)	TAK p≤0,001
Redukcja bólu w skali VAS o ≥50%										
<i>RA-BEAM (Taylor 2019b)</i>	12 tyg.	Ogółem	275 (57,1)	482	150 (31,1)	483	2,95 (2,27; 3,84)	0,26 (0,20; 0,32)	4 (4; 5)	TAK p≤0,001
	24 tyg.		294 (61,0)	482	155 (32,1)	483	3,31 (2,54; 4,31)	0,29 (0,23; 0,35)	4 (3; 5)	TAK p≤0,001
Redukcja bólu w skali VAS o ≥70%										
<i>RA-BEAM (Taylor 2019b)</i>	12 tyg.	Ogółem	178 (36,9)	482	68 (14,1)	483	3,57 (2,60; 4,90)	0,23 (0,18; 0,28)	5 (4; 6)	TAK p≤0,001
	24 tyg.		198 (41,1)	482	77 (15,9)	483	3,68 (2,71; 4,98)	0,25 (0,20; 0,31)	4 (4; 5)	TAK p≤0,001

*p-wartość przedstawiona przez autorów badania

**liczbę n chorych obliczono na podstawie odsetków odczytanych z wykresu

***według obliczeń własnych wynik porównania nie jest istotny statystycznie

Czas do ustąpienia bólu wg skali VAS o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 70\%$ był **istotnie statystycznie** krótszy w grupie BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD i wynosił odpowiednio: 1,9 tyg. vs 4,6 tyg., 4,0 tyg. vs 14,0 tyg., 12,4 tyg. vs >24 tyg.

Tabela 33.
Czas do wystąpienia redukcji bólu w skali VAS o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 70\%$

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI) [tygodnie]	N	Mediana (95% CI) [tygodnie]	N		
Czas do wystąpienia redukcji bólu w skali VAS o $\geq 30\%$								
<i>RA-BEAM (Taylor 2019b)</i>	24 tyg.	Ogółem	1,9 (b/d)	b/d	4,6 (b/d)	b/d	1,7 (b/d)	TAK $p \leq 0,001$
Czas do wystąpienia redukcji bólu w skali VAS o $\geq 50\%$								
<i>RA-BEAM (Taylor 2019b)</i>	24 tyg.	Ogółem	4,0 (b/d)	b/d	14,0 (b/d)	b/d	1,9 (b/d)	TAK $p \leq 0,001$
Czas do wystąpienia redukcji bólu w skali VAS o $\geq 70\%$								
<i>RA-BEAM (Taylor 2019b)</i>	24 tyg.	Ogółem	12,4 (b/d)	b/d	>24,0 (b/d)	b/d	2,5 (b/d)	TAK $p \leq 0,001$

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

Po 24 tygodniach terapii odnotowano **istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupą BAR+csDMARD a PLC+csDMARD w zakresie częstości występowania minimalnego bólu lub braku bólu (definiowanego jako wynik w skali VAS ≤ 10 mm) na korzyść BAR+csDMARD w przypadku każdej podgrupy chorych względem statusu osiągnięcia remisji choroby. U chorych w stanie remisji ten punkt końcowy odnotowano u 65,5% chorych z grupy interwencji badanej vs u 41,7% chorych z grupy kontrolnej. W przypadku dwóch pozostałych podgrup chorych odsetki te wynosiły 60,4% vs 39,1% (u chorych w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby) oraz 16,9% vs 10,5% (u chorych, u których nie odnotowano remisji choroby ani niskiej aktywności choroby).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 34.
Częstość występowania minimalnego bólu lub braku bólu w skali VAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odczuwanie minimalnego bólu lub braku bólu (wynik w skali VAS ≤10 mm)										
RA-BEAM (Fautrel 2019)	24 tyg.	Chorzy w stanie remisji	57 (65,5)	87	10 (41,7)	24	2,66 (1,06; 6,70)	0,24 (0,02; 0,46)	5 (3; 50)	TAK
		Chorzy w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby	93 (60,4)	154	18 (39,1)	46	2,37 (1,21; 4,66)	0,21 (0,05; 0,37)	5 (3; 20)	TAK
		Chorzy, którzy nie są w stanie remisji oraz którzy nie osiągnęli niskiej aktywności choroby	45 (16,9)	266	29 (10,5)	276	1,73 (1,05; 2,86)	0,06 (0,01; 0,12)	17 (9; 100)	TAK

3.11.5.2. Ocena w skali NRS

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

Otrzymane wyniki wskazują, iż w grupie BAR+csDMARD nasilenie bólu stawów było **istotnie statystycznie** mniejsze w porównaniu do grupy PLC+csDMARD, a poprawę stwierdzono już po 12 tygodniach terapii w ocenie najgorszego uczucia bolesności stawów.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Najgorsze uczucie bolesności stawów przez chorego w skali NRS

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N**	Średnia (SD)^	N**		
Najgorsze uczucie bolesności stawów w skali NRS (0-10)							
<i>RA-BEAM (Keystone 2017)</i>	12 tyg.	3,4 (2,25)	487	4,6 (2,25)	488	-1,20 (-1,48; -0,92)	TAK p≤0,001^^
<i>RA-BUILD (Emery 2017)</i>		3,8 (2,69)	227	4,7 (2,31)	228	-0,90 (-1,36; -0,44)	TAK p≤0,001^^
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		n/d	714	n/d	716	-1,14 (-1,39; -0,89)	TAK

^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów. Wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^^p-wartość przedstawiona przez autorów badania

*dane odczytane z wykresu

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

3.11.6. Ocena porannej sztywności stawów

3.11.6.1. Czas trwania porannej sztywności stawów (wskaźnik MJS)

W badaniu *RA-BEAM* i *RA-BUILD*, poranna sztywność stawów oceniana była po 12 tygodniach, na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników. Otrzymane wyniki wskazują na **znamiennie statystycznie** krótszy czas trwania porannej

sztynności stawów u chorych leczonych baricytynibem w skojarzeniu z csDMARD w porównaniu z terapią PLC podawanym z csDMARD. Mediana czasu trwania porannej sztywności stawów w grupie interwencji badanej wynosiła 27,1 min i 34,6 min (odpowiednio w badaniu *RA-BEAM* i *RA-BUILD*) oraz 60 min w grupie kontrolnej (w przypadku obu badań).

W badaniu *I4V-MC-JADA* po 12 tygodniach terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, jednakże numerycznie mediana czasu trwania porannej sztywności stawów była krótsza w ramieniu interwencji badanej niż kontrolnej (odpowiednio 10 min vs 45 min).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Czas trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		Różnica median (95% CI)	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Czas trwania porannej sztywności stawów (wskaźnik MJS) [min]**							
<i>I4V-MC-JADA</i> (Keystone 2015)	12 tyg.	10,0 (b/d)	52	45,0 (b/d)	98	-35,0 (b/d)	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Keystone 2017)	12 tyg.	27,1 (4,3; 90,0)	487	60,0 (17,1; 154,3)	488	-32,9 (n/o)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD</i> (Emery 2017)	12 tyg.	34,6 (7,4; 96,4)	227	60,0 (22,9; 162,9)	228	-25,4 (n/o)	TAK p≤0,001*

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**parametry oceniane przez chorego

Po 12 tygodniach terapii w badaniu *I4V-MC-JADA* czas trwania porannej sztywności stawów uległ **istotnej statystycznie** zmianie w grupie BAR+csDMARD względem PLC+csDMARD. W grupie interwencji badanej odnotowano skrócenie czasu względem wartości początkowych o 75 minut, a w grupie kontrolnej o ok. 34 minuty.

Tabela poniżej zawiera dane szczegółowe.

Tabela 37.
Zmiana czasu trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas trwania porannej sztywności stawów (wskaźnik MJS) [min]**							
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	-75,0 (b/d)	52	-33,9 (b/d)	98	-41,1 (b/d)	TAK p<0,001*

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

3.11.6.2. Nasilenie porannej sztywności stawów w skali NRS

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

Otrzymane wyniki wskazują, że w grupie BAR+csDMARD nasilenie porannej sztywności stawów było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy PLC+csDMARD, zarówno w badaniu *RA-BEAM*, jak i *RA-BUILD*. Poprawę w analizowanego parametru stwierdzono już po 12 tygodniach terapii.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Nasilenie porannej sztywności stawów w skali NRS

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
Nasilenie porannej sztywności stawów w skali NRS (0-10)							
<i>RA-BEAM (Keystone 2017)</i>	12 tyg.	3,0 (2,25)	487	4,1 (2,25)	488	-1,1 (-1,38; -0,82)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD (Emery 2017)</i>		3,4 (2,31)	227	4,1 (2,31)	228	-0,70 (-1,12; -0,28)	TAK p≤0,001*
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		n/d	714	n/d	716	-0,93 (-1,32; -0,55)	TAK

^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

3.11.7. Ocena jakości życia

3.11.7.1. Stopień niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI

Stopień niepełnosprawności w badaniach *RA-BEAM* i *RA-BUILD* oceniano na podstawie wskaźnika HAQ-DI. Uzyskanie istotnej klinicznie poprawy tego wskaźnika o $\geq 0,22$ pkt po 12 tygodniach terapii stwierdzono u większości chorych, tj. u około 64% chorych w grupie BAR+csDMARD oraz u około 54% chorych w grupie PLC+csDMARD w badaniu *RA-BUILD* oraz odpowiednio u 74,5% oraz 58% chorych w badaniu *RA-BEAM*. Zbliżone odsetki uzyskano po 24 tygodniach terapii, co wskazuje na utrzymujący się efekt terapeutyczny – w badaniu *RA-BEAM* odsetki te wynosiły odpowiednio 72,5% w grupie BAR+csDMARD oraz 45,1% w grupie PLC+csDMARD oraz odpowiednio ok. 60% vs 42,1% w badaniu *RA-BUILD*. Niemniej należy podkreślić, że obserwowane różnice pomiędzy grupami były w każdym przypadku **istotne statystycznie** na korzyść BAR+csDMARD. Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,3$ pkt (zmiana istotna klinicznie) również była znamienne statystycznie częściej raportowana w grupie BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD po 12 i 24 tygodniach, zarówno w badaniu *RA-BEAM*, jak i *RA-BUILD*.

Poszczególne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+ csDMARD		PLC+ csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)*	N	n (%)*	N				
Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt (zmiana istotna klinicznie)										
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	31 (59,6)	52	37 (37,8)	98	2,43 (1,22; 4,84)	0,22 (0,05; 0,38)	5 (4,8)	TAK $p < 0,01^{**}$
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>			363 (74,5)	487	283 (58,0)	488	2,12 (1,62; 2,78)	0,17 (0,11; 0,22)	6 (5; 10)	TAK $p \leq 0,05^{**}$
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			145 (63,9)	227	123 (53,9)	228	1,51 (1,04; 2,20)	0,10 (0,01; 0,19)	10 (6; 100)	TAK $p \leq 0,05^{**}$
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)</i>		Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX	381 (72,3)	527	294 (58,1)	506	1,88 (1,45; 2,44)	0,14 (0,08; 0,20)	8 (5; 13)	TAK
		Chorzy stosujący dodatkowo MTX i ≥ 1 lek csDMARDs	92 (70,2)	131	80 (54,4)	147	1,98 (1,20; 3,24)	0,16 (0,05; 0,27)	7 (4; 20)	TAK
		Chorzy stosujący dodatkowo csDMARD inny niż MTX	25 (59,5)	42	28 (65,1)	43	0,79 (0,33; 1,90)	-0,06 (-0,26; 0,15)	n/d	NIE
		Stosowanie GKS	Tak	276 (70,8)	390	239 (59,2)	404	1,67 (1,24; 2,24)	0,12 (0,05; 0,18)	9 (6; 20)
Nie			233 (71,9)	324	167 (54,2)	308	2,16 (1,55; 3,01)	0,18 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA, RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Ogółem	539 (70,4)	766	443 (54,4)	814	1,93 (1,57; 2,38)	0,15 (0,10; 0,20)	7 (5; 10)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+ csDMARD		PLC+ csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)*	N	n (%)*	N				
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.			353 (72,5)	487	220 (45,1)	488	3,21 (2,46; 4,19)	0,27 (0,21; 0,33)	4 (4; 5)	TAK p≤0,05**
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>				136 (59,9)	227	96 (42,1)	228	2,05 (1,41; 2,99)	0,18 (0,09; 0,27)	6 (4; 12)	TAK p≤0,001**
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>				489 (68,5)	714	316 (44,1)	716	2,62 (1,70; 4,05)	0,23 (0,14; 0,33)	5 (4; 8)	TAK
Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o ≥0,3 pkt (zmiana istotna klinicznie)											
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	12 tyg.	Ogółem		331 (68,0)	487	225 (46,1)	488	2,48 (1,91; 3,22)	0,22 (0,16; 0,28)	5 (4; 7)	TAK p≤0,05**
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>				127 (55,9)	227	100 (43,9)	228	1,63 (1,12; 2,35)	0,12 (0,03; 0,21)	9 (5; 34)	TAK p≤0,01**
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)</i>		Chorzy stosujący dodatkowo tylko MTX		347 (65,8)	527	229 (45,3)	506	2,33 (1,81; 3,00)	0,21 (0,15; 0,27)	5 (4; 7)	TAK
		Chorzy stosujący dodatkowo MTX i ≥1 lek csDMARDs		82 (62,6)	131	66 (44,9)	147	2,05 (1,27; 3,32)	0,18 (0,06; 0,29)	6 (4; 17)	TAK
		Chorzy stosujący dodatkowo csDMARD inny niż MTX		20 (47,6)	42	25 (58,1)	43	0,65 (0,28; 1,54)	-0,11 (-0,32; 0,11)	n/d	NIE
		Stosowanie GKS	Tak	243 (62,3)	390	195 (48,3)	404	1,77 (1,34; 2,35)	0,14 (0,07; 0,21)	8 (5; 15)	TAK
Nie	215 (66,4)		324	129 (41,9)	308	2,74 (1,98; 3,78)	0,24 (0,17; 0,32)	5 (4; 6)	TAK		

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+ csDMARD		PLC+ csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)*	N	n (%)*	N				
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Ogółem	458 (64,1)	714	325 (45,4)	716	2,05 (1,36; 3,10)	0,18 (0,08; 0,27)	6 (4; 13)	TAK
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.		325 (66,7)	487	181 (37,1)	488	3,40 (2,62; 4,43)	0,30 (0,24; 0,36)	4 (3; 5)	TAK p≤0,05**
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			125 (55,1)	227	84 (36,8)	228	2,10 (1,44; 3,06)	0,18 (0,09; 0,27)	6 (4; 12)	TAK p≤0,001**
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>			450 (63,0)	714	265 (37,0)	716	2,73 (1,70; 4,37)	0,24 (0,13; 0,36)	5 (3; 8)	TAK

*w przypadku badania *RA-BUILD* i *I4V-MC-JADA* liczbę n chorych obliczono na podstawie odsetków przedstawionych przez autorów badania

**p-wartość przedstawiona przez autorów badania

Częstość prawidłowej sprawności fizycznej wg HAQ-DI, tj. wynik poniżej 0,5 pkt po 24 tygodniach leczenia była wyższa w grupie chorych BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD w każdej z analizowanych względem statusu remisji podgrup chorych. W podgrupie chorych w stanie remisji odsetki te wynosiły odpowiednio 75,9% vs 50%, a w podgrupie chorych w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby 66,9% vs 50%. Różnice pomiędzy grupami były **znamiennie statystycznie** na korzyść interwencji badanej.

W podgrupie chorych, którzy nie osiągnęli stanu remisji lub niskiej aktywności choroby prawidłową sprawność fizyczną wg HAQ-DI odnotowano u 24,1% chorych w grupie BAR+csDMARD oraz u 18,8% chorych w grupie PLC+csDMARD, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 40.
Częstość uzyskania prawidłowej sprawności fizycznej wg wskaźnika HAQ-DI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Prawidłowa sprawność fizyczna wg HAQ-DI (wynik HAQ-DI <0,5)										
RA-BEAM (Fautrel 2019)	24 tyg.	Chorzy w stanie remisji	66 (75,9)	87	12 (50,0)	24	3,14 (1,23; 8,04)	0,26 (0,04; 0,48)	4 (3; 25)	TAK
		Chorzy w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby	103 (66,9)	154	23 (50,0)	46	2,02 (1,04; 3,94)	0,17 (0,01; 0,33)	6 (4; 100)	TAK
		Chorzy, którzy nie są w stanie remisji oraz którzy nie osiągnęli niskiej aktywności choroby	64 (24,1)	266	52 (18,8)	276	1,36 (0,90; 2,06)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE

Średnie zmiany wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych również wskazywały na **znamienną statystycznie** poprawę sprawności chorych w grupie BAR+csDMARD w porównaniu z grupą PLC+csDMARD. Różnice pomiędzy grupami po 12 i 24 tygodniach były **istotne statystycznie** niezależnie od statusu uzyskania remisji choroby. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnotowano jedynie w przypadku podgrupy chorych stosujących csDMARDs inne niż metotreksat.



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

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 41.
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych										
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem		-0,33 (b/d)	52	-0,10 (b/d)	98	-0,23 (b/d)	TAK p<0,001*	
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>				-0,66 (0,59)^	487	-0,34 (0,51)^	488	-0,32 (-0,39; -0,25)	TAK p≤0,05*	
<i>RA-BUILD (Emery 2017)</i>				-0,56 (0,58)^^^	227	-0,36 (0,54)^^^	228	-0,20 (-0,30; -0,10)	TAK p≤0,001*	
<i>Metaanaliza badań RA- BEAM i RA-BUILD</i>				n/d	714	n/d	716	-0,27 (-0,38; -0,15)	TAK	
<i>RA-BUILD (Emery 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem		-0,62 (0,61)^^^	227	-0,38 (0,62)^^^	228	-0,24 (-0,35; -0,13)	TAK p≤0,001*	
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>				-0,75 (0,65)^	487	-0,35 (0,56)^	488	-0,40 (-0,48; -0,32)	TAK p≤0,05*	
<i>Metaanaliza badań RA- BUILD i RA-BEAM</i>				n/d	714	n/d	716	-0,33 (-0,48; -0,17)	TAK	
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)</i>				Stosowanie leków z grupy csDMARDs		Tylko MTX	-0,6 (0,46**)	527	-0,3 (0,67**)	506
			MTX i ≥1 csDMARD	-0,6 (0,46**)	131	-0,3 (0,48**)	147	-0,30 (-0,41; -0,19)	TAK	
			csDMARD inny niż MTX	-0,5 (0,52**)	42	-0,4 (0,52**)	43	-0,10 (-0,32; 0,12)	NIE	
		Stosowanie GKS		Tak	-0,6 (0,59**)	390	-0,4 (0,60**)	404	-0,20 (-0,28; -0,12)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
			Nie	-0,6 (0,54**)	324	-0,3 (0,53**)	312	-0,30 (-0,38; -0,22)	TAK
RA-BEAM (Fautrel 2019)		Chorzy w stanie remisji		-0,9 (b/d)	87	-0,5 (b/d)	24	-0,4 (n/o)	TAK p<0,01*
		Chorzy w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby		-1,0 (b/d)	154	-0,6 (b/d)	46	-0,4 (n/o)	TAK p<0,01*
		Chorzy, którzy nie są w stanie remisji oraz którzy nie osiągnęli niskiej aktywności choroby		-0,7 (b/d)	266	-0,4 (b/d)	276	-0,3 (n/o)	TAK p<0,001*

^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

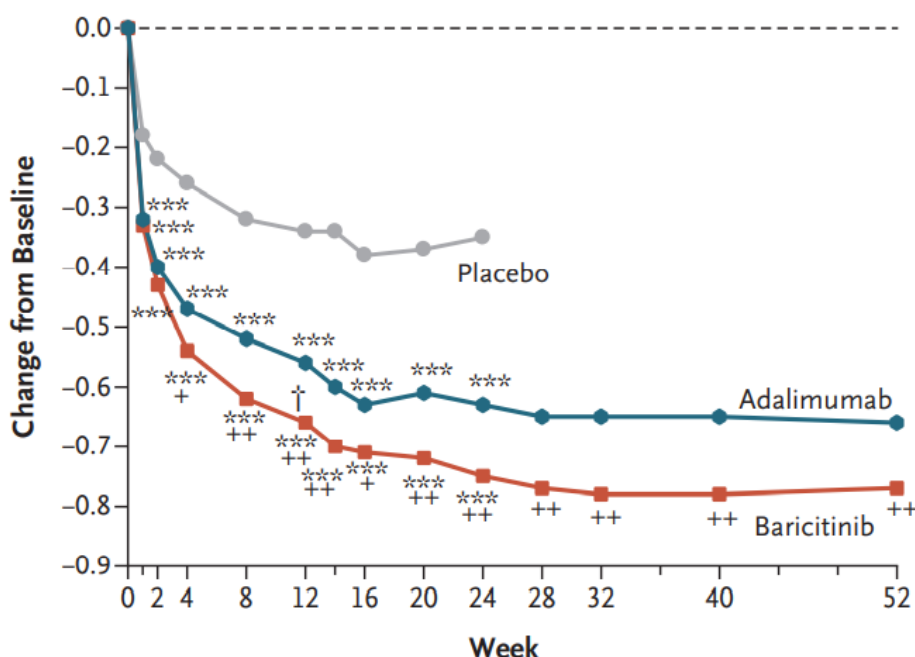
^^SD obliczone na podstawie 95% CI przedstawionych przez autorów publikacji

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**SD obliczone na podstawie podanego SE

Poniższy wykres prezentuje zmianę wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych. Poprawę wskaźnika HAQ-DI u chorych na RZS leczonych baricytynibem obserwowano już po 2 tygodniach terapii – szybki początek działania BAR gwarantuje szybszy powrót chorego do lepszej kondycji zdrowotnej.

Rysunek 5.
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych



Źródło: publikacja Taylor 2017

3.11.7.2. Nasilenie zmęczenia w skali NRS

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

Otrzymane wyniki wskazują, że już po 12 tygodniach leczenia w grupie BAR+csDMARD nasilenie uczucia zmęczenia było **istotnie statystycznie** mniejsze w porównaniu do grupy PLC+csDMARD, zarówno w badaniu *RA-BEAM*, jak i *RA-BUILD*.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Najgorsze uczucie zmęczenia w skali NRS

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [^]	N	Średnia (SD) [^]	N		
Najgorsze uczucie zmęczenia w skali NRS (0-10)							
<i>RA-BEAM (Keystone 2017)</i>	12 tyg.	3,6 (2,25)	487	4,3 (2,25)	488	-0,70 (-0,98; -0,42)	TAK p≤0,001 ^{^^}
<i>RA-BUILD (Emery 2017)</i>		4,0 (2,69 ^{**})	227	4,5 (2,31 ^{**})	228	-0,50 (-0,96; -0,04)	TAK p≤0,05 ^{^^}
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		n/d	714	n/d	716	-0,65 (-0,89; -0,40)	TAK

[^]wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

^{^^}p-wartość przedstawiona przez autorów badania

*dane odczytane z wykresu

^{**}wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

3.11.7.3. Ocena funkcjonalna chorych wg wskaźnika FACIT-F

Po 12 i 24 tygodniach terapii częstość osiągnięcia poprawy wyniku (zmiany istotnej klinicznie) wskaźnika oceny zmęczenia osób przewlekle chorych (FACIT-F) oraz osiągnięcia wartości prawidłowej tego wskaźnika była **znamiennie statystycznie** większa wśród chorych otrzymujących BAR+csDMARD niż PLC+csDMARD. Poprawa wyniku wskaźnika FACIT-F o ≥3,56 pkt po 24 tygodniach leczenia wystąpiła u 65,1% chorych z grupy badanej oraz u 43% chorych z grupy kontrolnej. Z kolei wartość prawidłową wskaźnika FACIT-F w 12. tygodniu badania *RA-BEAM* raportowano u 41,3% chorych z grupy BAR+csDMARD oraz u 32,2% chorych z grupy kontrolnej.

W tabeli poniżej zamieszczono dane szczegółowe.

Tabela 43.
Częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy lub wartości prawidłowych w ocenie funkcjonalnej chorych wg wskaźnika FACIT-F

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku wskaźnika FACIT-F o ≥3,56 pkt (zmiana istotna klinicznie)									
<i>RA-BEAM (Keystone 2017)</i>	12 tyg.	321 (65,9) ^{**}	487	288 (59,0) ^{**}	488	1,34 (1,04; 1,74)	0,07 (0,01; 0,13)	15 (8; 100)	TAK p≤0,05
	24 tyg.	317 (65,1) ^{**}	487	210 (43,0) ^{**}	488	2,47 (1,91; 3,20)	0,22 (0,16; 0,28)	5 (4; 7)	TAK p≤0,001

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik FACIT-F równy $\geq 40,1$ pkt (wartość prawidłowa)									
<i>RA-BEAM (Keystone 2017)</i>	12 tyg.	201 (41,3)**	487	157 (32,2)**	488	1,48 (1,14; 1,93)	0,09 (0,03; 0,15)	12 (7; 34)	TAK $p \leq 0,01$

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**liczbę n chorych obliczono samodzielnie na podstawie podanego przez autorów publikacji odsetka

Po 12 i 24 tygodniach leczenia odnotowano **istotnie statystycznie** wyższy wynik oceny zmęczenia wg FACIT-F w skali BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD, co wskazuje na mniejsze uczucie zmęczenia u chorych stosujących interwencję badana niż kontrolną.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 44.
Wynik oceny zmęczenia wg wskaźnika FACIT-F

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Ocena zmęczenia wg wskaźnika FACIT-F								
<i>RA-BEAM (Michaud 2019)</i>	12 tyg.	Ogółem	38 (9)	479	36 (10)	475	2 (1; 3)	TAK $p \leq 0,001^*$
	24 tyg.		39 (10)	479	35 (11)	475	4 (3; 5)	TAK $p \leq 0,001^*$

*istotność statystyczna i p-wartość przedstawiona przez autorów badania

**w celu imputacji brakujących wartości przeprowadzono analizę mLOCF

Analiza *post-hoc* badania *RA-BEAM* w podgrupach chorych wskazuje, że po 24 tygodniach terapii w podgrupie chorych, którzy osiągnęli remisję lub niską aktywność choroby, a także wśród chorych, u których nie odnotowano remisji lub niskiej aktywności RZS uczucie zmęczenia w grupie BAR+csDMARD było **istotnie statystycznie** mniejsze niż u chorych otrzymujących PLC+csDMARD. W przypadku podgrupy chorych w stanie remisji średnia korzystna zmiana była wyższa w grupie BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD, jednakże różnica pomiędzy grupami nie była znamienne statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 45.
Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)	N		
Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych								
RA-BEAM (Fautrel 2019)	24 tyg.	Chorzy w stanie remisji	10,9 (11,51)	87	8,3 (9,15)	24	2,6 (-1,79; 6,99)	NIE
		Chorzy w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby	12,8 (12,65)	154	9,0 (11,05)	46	3,8 (0,03; 7,57)	TAK
		Chorzy, którzy nie są w stanie remisji oraz którzy nie osiągnęli niskiej aktywności choroby	10,0 (10,16)	266	8,1 (10,51)	276	1,9 (0,16; 3,64)	TAK

*SD odczytano na podstawie wykresu

3.11.7.4. Ocena produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-RA

Wynik pogorszenia aktywności chorych w zakresie codziennych czynności z powodu RZS był **istotnie statystycznie** niższy w grupie BAR+csDMARD niż PLC+csDMARD zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu. Wynik ogólnego pogorszenia efektywności zatrudnionych chorych również było **istotnie statystycznie** niższy w grupie badanej niż kontrolnej.

W tabeli poniżej zamieszczono dane szczegółowe.

Tabela 46.
Wynik kwestionariusza WPAI-RA

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
Pogorszenie aktywności chorego w zakresie codziennych czynności z powodu RZS [%]*							
RA-BEAM (Michaud 2019)	12 tyg.	33 (24)	474	44 (25)	458	-11 (-14; -8)	TAK p≤0,001^^
	24 tyg.	29 (23)	430	40 (25)	333	-11 (-14; -8)	TAK p≤0,001^^
Ogólne pogorszenie efektywności chorego w pracy z powodu RZS [%]**							
RA-BEAM (Michaud 2019)	12 tyg.	26 (25)	160	34 (25)	147	-8 (-14; -2)	TAK p≤0,001^^
	24 tyg.	26 (25)	134	35 (25)	110	-9 (-15; -3)	TAK p≤0,001^^

^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

^p-wartość przedstawiona przez autorów badania

*pytanie skierowane do wszystkich chorych

**pytania skierowane tylko do zatrudnionych chorych

Po 12 tygodniach leczenia odnotowano **istotnie statystycznie** większą korzystną zmianę w zakresie pogorszenia aktywności chorych z powodu RZS, nieefektywnej obecności chorego w pracy z powodu choroby, ogólnego pogorszenia efektywności w pracy oraz nieobecności chorego w pracy. W zależności od ocenianej domeny różnica pomiędzy grupami wynosiła od -4,4 do -12 pkt wg kwestionariusza WPAI-RA.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Zmiana produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-RA

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
Pogorszenie aktywności chorego z powodu RZS [%]^*							
<i>RA-BEAM (Keystone 2017)</i>	12 tyg.	-24 (22,52)	487	-12 (135,25)	488	-12 (-24,17; 0,17)^^	TAK p≤0,001^^
Nieefektywna obecność chorego w pracy z powodu RZS (prezenteizm) [%]**							
<i>RA-BEAM (Keystone 2017)</i>	12 tyg.	-18 (23,69)	176***	-10 (23,62)	175***	-8 (-12,95; -3,05)	TAK p≤0,001^^
Ogólne pogorszenie efektywności chorego w pracy z powodu RZS [%]**							
<i>RA-BEAM (Keystone 2017)</i>	12 tyg.	-17,9 (25,72)	176***	-8,4 (27,0)	175***	-9,5 (-15,02; -3,98)	TAK p≤0,001^^
Nieobecność chorego w czasie pracy (absenteizm) [%]**							
<i>RA-BEAM (Keystone 2017)</i>	12 tyg.	-3,1 (22,34)	176***	1,3 (23,62)	175***	-4,4 (-9,21; 0,41)	TAK p≤0,05^^

^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów. Wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^p-wartość przedstawiona przez autorów badania

^^na podstawie obliczeń własnych wynik nie jest istotny statystycznie

*pytanie skierowane do wszystkich chorych

**pytania skierowane tylko do zatrudnionych chorych

***liczba zatrudnionych chorych w danym punkcie czasowym

3.11.7.5. Ocena produktywności raportowana przez chorych

W publikacji *Fautrel 2019* do badania *RA-BEAM* analizowano *post-hoc* produktywność raportowaną przez chorych w podziale na podgrupy chorych względem statusu występowania remisji choroby. **Istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupami na korzyść BAR+csDMARD odnotowano w przypadku zmniejszenia utraty produktywności oraz zwiększenia obecności chorych w pracy w podgrupie chorych, którzy nie byli w stanie remisji oraz którzy nie osiągnęli niskiej aktywności choroby. U chorych z tej podgrupy oraz u chorych w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby odnotowano **także istotne statystycznie** zmniejszenie pogorszenia aktywności w grupie BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 48.
Częstość raportowania zmiany produktywności chorych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Nieobecność chorego w czasie pracy (absenteizm) [%]								
RA-BEAM (Fautrel 2019)	24 tyg.	Chorzy w stanie remisji	0,7 (b/d)	87	-2,8 (b/d)	24	3,5 (b/d)	NIE
		Chorzy w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby	0,9 (b/d)	154	0,9 (b/d)	46	0,0 (b/d)	NIE
		Chorzy, którzy nie są w stanie remisji oraz którzy nie osiągnęli niskiej aktywności choroby	-5,8 (b/d)	267	-3,5 (b/d)	276	-2,3 (b/d)	NIE
Obecność chorego w pracy [%]								
RA-BEAM (Fautrel 2019)	24 tyg.	Chorzy w stanie remisji	-36,2 (b/d)	87	-11,0 (b/d)	24	-25,2 (b/d)	NIE
		Chorzy w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby	-29,8 (b/d)	154	-17,6 (b/d)	46	-12,2 (b/d)	NIE
		Chorzy, którzy nie są w stanie remisji oraz którzy nie osiągnęli niskiej aktywności choroby	-13,9 (b/d)	267	-8,2 (b/d)	276	-5,7 (b/d)	TAK p<0,05
Utrata produktywności [%]								
RA-BEAM (Fautrel 2019)	24 tyg.	Chorzy w stanie remisji	-33,6 (b/d)	87	-11,7 (b/d)	24	-21,9 (b/d)	NIE
		Chorzy w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby	-26,9 (b/d)	154	-16,1 (b/d)	46	10,8 (b/d)	NIE
		Chorzy, którzy nie są w stanie remisji oraz którzy nie osiągnęli niskiej aktywności choroby	-14,3 (b/d)	267	-7,0 (b/d)	276	-7,3 (b/d)	TAK p<0,01
Pogorszenie aktywności [%]								
	24 tyg.	Chorzy w stanie remisji	-37,7 (b/d)	87	-20,0 (b/d)	24	-17,7 (b/d)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
RA-BEAM (Fautrel 2019)		Chorzy w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby	-36,8 (b/d)	154	-23,5 (b/d)	46	-13,3 (b/d)	TAK p<0,05
		Chorzy, którzy nie są w stanie remisji oraz którzy nie osiągnęli niskiej aktywności choroby	-23,9 (b/d)	267	-15,0 (b/d)	276	-8,9 (b/d)	TAK p<0,001

*istotność statystyczna określona przez autorów publikacji

3.11.7.6. Ocena jakości życia wg formularza SF-36

Po 12 i 24 tygodniach terapii zarówno w badaniu *RA-BEAM*, jak i *RA-BUILD* odnotowano **istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupami BAR+csDMARD i PLC+csDMARD na korzyść grupy badanej w zmianie oceny jakości życia chorych wg kwestionariusza SF-36 w domenie funkcjonowania fizycznego, domenie ograniczenia w pełnieniu ról z powodu stanu zdrowia fizycznego, domenie dolegliwości bólowych, domenie ogólnego stanu zdrowia oraz domenie witalności. **Istotne statystycznie** różnice międzygrupowe na korzyść grupy BAR+csDMARD odnotowano także w przypadku populacji badania *RA-BEAM* po 12 tygodniach terapii w domenie funkcjonowania społecznego oraz domenie ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych. W przypadku badania *RA-BUILD* różnice pomiędzy grupami w zakresie tych domen nie były znamienne statystycznie. Różnic znamienych statystycznie nie odnotowano także w przypadku domeny stanu zdrowia psychicznego, jednakże numeryczna przewaga występowała w grupie BAR+csDMARD.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 49.
Zmiana oceny jakości życia chorych wg formularza SF-36

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
Ocena jakości życia wg SF-36: domena funkcjonowania fizycznego							
<i>RA-BEAM</i> (Keystone 2017)	12 tyg.	8,0 (b/d)	487	4,3 (b/d)	488	3,7 (b/d)	TAK p≤0,001
<i>RA-BUILD</i> (Emery 2017)		6,7 (b/d)	227	4,0 (b/d)	228	2,7 (b/d)	TAK p≤0,01
	24 tyg.	7,9 (b/d)	227	5,0 (b/d)	228	2,9 (b/d)	TAK p≤0,01
Ocena jakości życia wg SF-36: domena ograniczenia w pełnieniu ról z powodu stanu zdrowia fizycznego							
<i>RA-BEAM</i> (Keystone 2017)	12 tyg.	7,8 (b/d)	487	4,4 (b/d)	488	3,4 (b/d)	TAK p≤0,001
<i>RA-BUILD</i> (Emery 2017)		5,6 (b/d)	227	4,3 (b/d)	228	1,3 (b/d)	NIE
	24 tyg.	6,4 (b/d)	227	4,6 (b/d)	228	1,8 (b/d)	TAK p≤0,05
Ocena jakości życia wg SF-36: domena dolegliwości bólowych							
<i>RA-BEAM</i> (Keystone 2017)	12 tyg.	9,1 (b/d)	487	4,6 (b/d)	488	4,5 (b/d)	TAK p≤0,001

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
RA-BUILD (Emery 2017)		8,0 (b/d)	227	4,7 (b/d)	228	3,3 (b/d)	TAK p≤0,001
	24 tyg.	10,2 (b/d)	227	5,8 (b/d)	228	4,4 (b/d)	TAK p≤0,001
Ocena jakości życia wg SF-36: domena ogólnego stanu zdrowia							
RA-BEAM (Keystone 2017)	12 tyg.	5,4 (b/d)	487	3,1 (b/d)	488	2,3 (b/d)	TAK p≤0,001
RA-BUILD (Emery 2017)		6,0 (b/d)	227	3,4 (b/d)	228	2,6 (b/d)	TAK p≤0,001
RA-BUILD (Emery 2017)	24 tyg.	7,3 (b/d)	227	3,0 (b/d)	228	4,3 (b/d)	TAK p≤0,001
Ocena jakości życia wg SF-36: domena witalności							
RA-BEAM (Keystone 2017)	12 tyg.	6,4 (b/d)	487	3,9 (b/d)	488	2,5 (b/d)	TAK p≤0,001
RA-BUILD (Emery 2017)		6,7 (b/d)	227	4,9 (b/d)	228	1,8 (b/d)	TAK p≤0,05
RA-BUILD (Emery 2017)	24 tyg.	8,0 (b/d)	227	5,5 (b/d)	228	2,5 (b/d)	TAK p≤0,01
Ocena jakości życia wg SF-36: domena funkcjonowania społecznego							
RA-BEAM (Keystone 2017)	12 tyg.	5,6 (b/d)	487	3,0 (b/d)	488	2,6 (b/d)	TAK p≤0,001
RA-BUILD (Emery 2017)		4,2 (b/d)	227	3,6 (b/d)	228	0,6 (b/d)	NIE
RA-BUILD (Emery 2017)	24 tyg.	5,0 (b/d)	227	3,9 (b/d)	228	1,1 (b/d)	NIE
Ocena jakości życia wg SF-36: domena ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych							
RA-BEAM (Keystone 2017)	12 tyg.	5,1 (b/d)	487	3,7 (b/d)	488	1,4 (b/d)	TAK p≤0,05
RA-BUILD (Emery 2017)		4,2 (b/d)	227	3,4 (b/d)	228	0,8 (b/d)	NIE
RA-BUILD (Emery 2017)	24 tyg.	4,4 (b/d)	227	3,1 (b/d)	228	1,3 (b/d)	NIE
Ocena jakości życia wg SF-36: domena stanu zdrowia psychicznego							
RA-BEAM (Keystone 2017)	12 tyg.	4,0 (b/d)	487	3,7 (b/d)	488	0,3 (b/d)	NIE
RA-BUILD (Emery 2017)		4,3 (b/d)	227	3,3 (b/d)	228	1,0 (b/d)	NIE
RA-BUILD (Emery 2017)	24 tyg.	4,2 (b/d)	227	2,6 (b/d)	228	1,6 (b/d)	NIE

^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

*istotność statystyczna i p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

W badaniu *RA-BEAM* istotną klinicznie poprawę wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt odnotowano u większego odsetka chorych w grupie BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD – w 12. tygodniu odsetki wynosiły odpowiednio 78% i ok. 55%, a w 24. tygodniu ok. 79% i 60%. Istotna klinicznie poprawa wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o ≥ 5 pkt także była odnotowywana częściej wśród chorych z grupy badanej niż kontrolnej – w 12. tygodniu poprawę odnotowano odpowiednio u ok.65% vs 40% chorych, a w 24. tygodniu ok. 65% vs 35%. Różnice pomiędzy grupami były **znamiennie statystycznie** na korzyść BAR+csDMARD. Można także wnioskować, że efekt terapeutyczny interwencji badanej utrzymuje się w czasie.

Po 12 tygodniach terapii nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą BAR+csDMARD i PLC+csDMARD w zakresie częstości poprawy oceny zdrowia psychicznego. Efekt terapeutyczny został jednak odnotowany wraz z czasem trwania terapii – w 24. tygodniu badania *RA-BEAM* odnotowano **istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupami na korzyść BAR+csDMARD zarówno w przypadku poprawy wyniku oceny zdrowia psychicznego o $\geq 2,5$ pkt, jak i ≥ 5 pkt.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 50.
Częstość uzyskania istotnej klinicznie zmiany w ocenie jakości życia chorych wg formularza SF-36

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiana istotna klinicznie)									
RA-BEAM (Keystone 2017)	12 tyg.	380 (78,0)***	487	268 (54,9)***	488	2,92 (2,21; 3,85)	0,23 (0,17; 0,29)	5 (4; 6)	TAK $p \leq 0,001^*$
	24 tyg.	385 (79,1)***	487	293 (60,0)***	488	2,51 (1,89; 3,34)	0,19 (0,13; 0,25)	6 (4; 8)	TAK $p \leq 0,001^*$
Poprawa wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o ≥ 5 pkt (zmiana istotna klinicznie)									
RA-BEAM (Keystone 2017)	12 tyg.	317 (65,1)***	487	195 (40,0)***	488	2,80 (2,16; 3,63)	0,25 (0,19; 0,31)	4 (4; 6)	TAK $p \leq 0,001^*$
	24 tyg.	317 (65,1)***	487	171 (35,0)***	488	3,46 (2,66; 4,50)	0,30 (0,24; 0,36)	4 (3; 5)	TAK $p \leq 0,001^*$
Poprawa wyniku oceny zdrowia psychicznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiana istotna klinicznie)									
RA-BEAM (Keystone 2017)	12 tyg.	224 (46,0)***	487	229 (46,9)***	488	0,96 (0,75; 1,24)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE*
	24 tyg.	243 (49,9)^	487	229 (46,9)***	488	1,13 (0,88; 1,45)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d**	TAK $p \leq 0,01^*$
Poprawa wyniku oceny zdrowia psychicznego wg SF-36 o ≥ 5 pkt (zmiana istotna klinicznie)									
RA-BEAM (Keystone 2017)	12 tyg.	180 (37,0)***	487	161 (33,0)***	488	1,19 (0,91; 1,55)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE*
	24 tyg.	185 (38,0)***	487	137 (28,1)***	488	1,57 (1,20; 2,05)	0,10 (0,04; 0,16)	10 (7; 25)	TAK $p \leq 0,01^*$

*istotność statystyczna i p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**według obliczeń własnych analityków wynik nie jest istotny statystycznie

***liczbę n chorych obliczono samodzielnie na podstawie podanego przez autorów publikacji odsetka, a następnie ponownie przeliczono odsetek z dokładnością do jednego miejsca po przecinku

^po przeliczeniu podanego przez autorów odsetka chorych (tj. 50%) liczba n wyniosła 243,5 – przedstawiono zaokrąglenie do 243 chorych (zgodnie z podejściem konserwatywnym, w przypadku pozytywnego punktu końcowego zaniżono wynik dotyczący ramienia interwencji badanej, tj. na niekorzyść BAR)

3.11.7.7. Ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D

Po 12 tygodniach leczenia odnotowano **istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupą chorych leczonych BAR+csDMARD a grupą PLC+csDMARD na korzyść interwencji badanej w zakresie wyniku EQ-5D-VAS, wskaźnika oceny stanu zdrowia obliczonego wg algorytmu brytyjskiego oraz amerykańskiego. Po 24 tygodniach terapii istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami utrzymywały się, z wyjątkiem wyniku EQ-5D-VAS ocenianego w badaniu *RA-BUILD* (w grupie BAR+csDMARD raportowano numeryczną przewagę nad grupą PLC+csDMARD, jednakże różnica między grupami nie była znamienna statystycznie).

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 51.
Zmiana oceny jakości życia chorych wg kwestionariusza EQ-5D

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS^^
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
Wynik EQ-5D-VAS							
<i>RA-BEAM (Keystone 2017)</i>	12 tyg.	14,8 (23,08)	487	7,7 (23,67)	488	7,10 (4,17; 10,03)	TAK p≤0,001
<i>RA-BUILD (Emery 2017)</i>		11,3 (21,91)	227	4,5 (21,96)	228	6,80 (2,77; 10,83)	TAK p≤0,001
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		n/d	714	n/d	716	7,00 (4,62; 9,37)	TAK
<i>RA-BUILD (Emery 2017)</i>	24 tyg.	11,0 (24,60)	227	7,9 (24,65)	228	3,10 (-1,43; 7,63)	NIE
Wskaźnik oceny stanu zdrowia obliczony wg algorytmu brytyjskiego							
<i>RA-BEAM (Keystone 2017)</i>	12 tyg.	0,184 (0,20)	487	0,102 (0,20)	488	0,08 (0,06; 0,11)	TAK p≤0,001
<i>RA-BUILD (Emery 2017)</i>		0,162 (0,21)	227	0,092 (0,20)	228	0,07 (0,03; 0,11)	TAK p≤0,001
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		n/d	714	n/d	716	0,08 (0,06; 0,10)	TAK
<i>RA-BUILD (Emery 2017)</i>	24 tyg.	0,186 (0,22)	227	0,091 (0,22)	228	0,10 (0,05; 0,14)	TAK p≤0,001
Wskaźnik oceny stanu zdrowia obliczony wg algorytmu amerykańskiego							

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS^^
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
<i>RA-BEAM (Keystone 2017)</i>	12 tyg.	0,130 (0,14)	487	0,071 (0,14)	488	0,06 (0,04; 0,08)	TAK p≤0,001
<i>RA-BUILD (Emery 2017)</i>		0,112 (0,15)	227	0,066 (0,14)	228	0,05 (0,02; 0,07)	TAK p≤0,001
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		n/d	714	n/d	716	0,05 (0,03; 0,07)	TAK
<i>RA-BUILD (Emery 2017)</i>	24 tyg.	0,131 (0,15)	227	0,062 (0,15)	228	0,07 (0,04; 0,10)	TAK p≤0,001

^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów. Wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^^istotność statystyczna i p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

3.12. Ocena bezpieczeństwa BAR+csDMARD względem PLC+csDMARD w warunkach pierwszej linii leczenia

3.12.1. Zgony

W czasie 24 tygodni w badaniu *RA-BEAM* odnotowano 2 zgony (0,4%) w grupie chorych przyjmujących baricytynib oraz 2 zgony (0,4%) w grupie chorych otrzymujących placebo. W grupie badanej pierwszy zgon związany był z zapaleniem płuc wymagającym hospitalizacji, które stwierdzono po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego przeprowadzonego po zawale mięśnia sercowego. Drugi zgon w tej grupie spowodowany był niewydolnością krążenia stwierdzoną w następstwie krwotoku z wrzodu dwunastnicy. Z kolei w grupie kontrolnej pierwszy zgon wystąpił w konsekwencji zapalenia płuc, które stwierdzono u chorego z powikłaniami po kamicy dróg żółciowych. Drugi zgon w tej grupie chorych nastąpił w wyniku ostrego zawału mięśnia sercowego u chorego z grupy PLC, który otrzymał terapię ratunkową BAR.

W badaniu *RA-BUILD* po 24 tygodniach terapii stwierdzono 2 zgony w grupie kontrolnej i żadnego w grupie badanej. Zgony wystąpiły u chorych <65 r.ż., pierwszy związany był z niewydolnością nerek podczas hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, a drugi z udarem po interwencji chirurgicznej z powodu krwotoku podpajęczynówkowego. Z kolei w badaniu *I4V-MC-JADA* w 12. tygodniu terapii nie stwierdzono żadnego zgonu.

Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania zgonów w żadnym z trzech badań.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 52.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BAR +csDMAR		PLC +csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zgon											
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	52	0 (0,0)	98	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018)</i>		Ogółem	0 (0,0)	714	2 (0,3)	716	0,14 (0,01; 2,17)	-0,003 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE	
		Chorzy <65 r.ż.	0 (0,0)	578	2 (0,3)	603	0,14 (0,01; 2,26)	-0,003 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE	
		Chorzy ≥65 r.ż.	0 (0,0)	136	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)</i>		Stosowanie leków z grupy csDMARD	Tylko MTX	0 (0,0)	527	1 (0,2)	506	0,13 (0,003; 6,55)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
			MTX i ≥1 csDMARD	0 (0,0)	131	1 (0,7)	147	0,15 (0,003; 7,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
			csDMARDs inne niż MTX	0 (0,0)	42	0 (0,0)	43	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Stosowanie GKS	Tak	0 (0,0)	390	2 (0,5)	404	0,14 (0,01; 2,24)	-0,005 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
Nie			0 (0,0)	324	0 (0,0)	308	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		24 tyg.	Ogółem	2 (0,4)	487	2* (0,4)	488	1,00 (0,14; 7,14)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	0 (0,0)			227	2** (0,9)	228	0,14 (0,01; 2,17)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	Ogółem		2 (0,3)	714	4 (0,6)	716	0,56 (0,12; 2,62)	-0,00 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE	

*1 zgon dotyczył chorego z grupy PLC, który otrzymał terapię ratunkową BAR

**jeden zgon związany z niewydolnością nerek podczas hospitalizacji z powodu zapalenia płuc i jeden zgon związany z udarem po interwencji chirurgicznej z powodu krwotoku podpajęczynówkowego

3.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *I4V-MC-JADA* (publikacja *Keystone 2015*) ciężkie zdarzenia niepożądane po 12 tyg. obserwacji wystąpiły u 3,1% chorych z grupy PLC+csDMARD. W grupie chorych stosujących BAR+csDMARD nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane z poszczególnych kategorii występowały z częstością nie wyższą niż 1,0%.

W badaniach *RA-BEAM* i *RA-BUILD* (publikacja *Kremer 2018*) dla okresu obserwacji równego 12 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2,2% chorych z grupy BAR+csDMARD oraz 3,1% chorych z grupy PLC+csDMARD.

W badaniu *RA-BEAM* (publikacja *Taylor 2017*) ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4,7% chorych z grupy BAR+csDMARD oraz 4,5% chorych z grupy PLC+csDMARD po 24 tygodniach obserwacji, natomiast w badaniu *RA-BUILD* (publikacja *Dougados 2017*) dla takiego samego okresu obserwacji było to odpowiednio 5,3% oraz 4,8% chorych. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi po 24 tyg. obserwacji w badaniu *RA-BEAM* (publikacja *Taylor 2017*) były ponadto zdarzenia z kategorii zaburzeń serca (0,6% chorych z grupy BAR+csDMARD i 0,4% chorych z grupy PLC+csDMARD) oraz zaburzeń żołądka i jelit (0,4% chorych z grupy BAR+csDMARD, 0,6% chorych z grupy PLC+csDMARD).

W badaniu *RA-BUILD* (publikacja *Dougados 2017*) najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi po 24 tyg. obserwacji były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych: ciężkie zakażenia (po 1,8% w obu grupach chorych) oraz zakażenia (1,0% chorych w grupie BAR+csDMARD, 1,4% chorych w grupie PLC+csDMARD) oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, które wystąpiły u 1,8% chorych z grupy BAR+csDMARD.

≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane po 12 tyg. okresie obserwacji w badaniach *RA-BEAM* i *RA-BUILD* (publikacja *Van Vollenhoven 2018*) występowały najczęściej u chorych stosujących MTX i GKS w monoterapii (odpowiednio 2,7% w grupie BAR+csDMARD i 2,8% w grupie PLC+csDMARD oraz 2,6% w grupie BAR+csDMARD i 4,2% w grupie PLC+csDMARD) oraz u chorych stosujących csDMARDs inne niż MTX (2,4% w grupie BAR+csDMARD oraz 7 % w grupie PLC+csDMARD).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstotliwości raportowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wyniki dotyczące występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawione w pojedynczych badaniach są spójne z wynikami otrzymanymi po przeprowadzeniu metaanaliz.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		0 (0,0)	52	3 (3,1)	98	0,21 (0,02; 2,32)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018)^{^^}</i>		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		16 (2,2)	714	22 (3,1)	716	0,72 (0,38; 1,39)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane zależnie od grupy wiekowej	<65 r.ż.	10 (1,7)	578	15 (2,5)	603	0,69 (0,31; 1,55)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
			≥65 r.ż.	6 (4,4)	136	7 (6,2)	113	0,70 (0,23; 2,14)	-0,02 (-0,07; 0,04)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		23 (4,7)	487	22 (4,5)	488	1,05 (0,58; 1,91)	0,002 (-0,02; 0,03)	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem*		12 (2,5)		13 (2,7)		0,92 (0,42; 2,04)	-0,002 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)^{***}</i>	12 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		4 (1,8)	227	8 (3,5)	228	0,49 (0,15; 1,66)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
	24 tyg.			12 (5,3)		11 (4,8)		1,10 (0,48; 2,55)	0,005 (-0,04; 0,04)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	24 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem*		8 (3,5)	227	5 (2,2)	228	1,63 (0,52; 5,06)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA (Keystone 2015) oraz RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018)</i>	12 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		16 (2,1)	766	25 (3,1)	814	0,68 (0,36; 1,27)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		35 (4,9)	714	33 (4,6)	716	1,07 (0,66; 1,74)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem*		20 (2,8)	714	18 (2,5)	716	1,12 (0,59; 2,13)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane										
RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)	12 tyg.	Stosowanie leków z grupy csDMARD	Tylko MTX	14 (2,7)	527	14 (2,8)	506	0,96 (0,45; 2,03)	-0,001 (-0,02; 0,02)	NIE
			MTX i ≥1 csDMARD	1 (0,8)	131	4 (2,7)	147	0,28 (0,03; 2,49)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
			csDMARDs inne niż MTX	1 (2,4)	42	3 (7,0)	43	0,33 (0,03; 3,26)	-0,05 (-0,13; 0,04)	NIE
		Stosowanie GKS	Tak	10 (2,6)	390	17 (4,2)	404	0,60 (0,27; 1,33)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
			Nie	6 (1,9)	324	5 (1,6)	308	1,14 (0,35; 3,79)	0,002 (-0,02; 0,02)	NIE
Ciężkie zakażenia^{^^^}										
RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018)	12 tyg.	Stosowanie leków z grupy csDMARD	Tylko MTX	4 (0,8)	527	5 (1,0)	506	0,77 (0,20; 2,87)	-0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
			MTX i ≥1 csDMARD	1 (0,8)	131	2 (1,4)	147	0,56 (0,05; 6,22)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
			csDMARDs inne niż MTX	1 (2,4)	42	1 (2,3)	43	1,02 (0,06; 16,93)	0,001 (-0,06; 0,07)	NIE
		Stosowanie GKS	Tak	3 (0,8)	390	6 (1,5)	404	0,51 (0,13; 2,07)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
			Nie	3 (0,9)	324	2 (0,6)	308	1,43 (0,24; 8,62)	0,003 (-0,01; 0,02)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem		5 (1,0)	487	7 (1,4)	488	0,71 (0,22; 2,26)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)	12 tyg.	Ciężkie zakażenia		2 (0,9)	227	3 (1,3)	228	0,67 (0,11; 4,03)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
	24 tyg.			4 (1,8)		4 (1,8)		1,00 (0,25; 4,07)	0,0001 (-0,02; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zapalenie tkanki łącznej	2 (0,4)	487	0 (0,0)	488	7,42 (0,46; 118,79)	0,004 (-0,003; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zakażenie dróg moczowych*	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	714	2 (0,3)	716	0,14 (0,01; 2,17)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Zakażenie dróg moczowych*	2 (0,3)	714	0 (0,0)	716	7,41 (0,46; 118,52)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	2 (0,4)	487	0 (0,0)	488	7,42 (0,46; 118,79)	0,004 (-0,003; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> *	4 (0,8)	487	2 (0,4)	488	2,01 (0,37; 11,04)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			3 (1,3)	227	0 (0,0)	228	7,49 (0,78; 72,35)	0,01 (-0,004; 0,03)	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> *	7 (1,0)	714	2 (0,3)	716	3,03 (0,72; 12,71)	0,01 (-0,00; 0,02)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zapalenie płuc	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			1 (0,4)	227	1 (0,4)	228	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		Zapalenie płuc	2 (0,3)	714	1 (0,1)	716	1,67 (0,22; 12,72)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Zapalenie nagłośni	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Zapalenie żołądka i jelit	0 (0,0)	487	2 (0,4)	488	0,14 (0,01; 2,17)	-0,004 (-0,01; 0,003)	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Zakażenie górnych dróg oddechowych*	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)***			0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	714	2 (0,3)	716	0,14 (0,01; 2,17)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Zakażenie w obrębie nerki	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Ropień mięśnia	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)***		Zakażenie bakteryjne	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)***		Gruźlica rozsiana	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)***		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i> ***		Posocznica	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i> ***		Zakażenie wirusowe	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i> ***		Zakażenie rany gronkowcami	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	2 (0,4)	487	1 (0,2)	488	2,01 (0,18; 22,22)	0,002 (-0,005; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Nowotwór piersi	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Nowotwór piersi*	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Rak płaskonabłonkowy płuc stadium 3.	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Rak jajnika	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Rak kolczystokomórkowy skóry*	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Torbiel płuc*	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	52	1 (1,0)	98	0,22 (0,004; 13,30)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.		3 (0,6)	487	0 (0,0)	488	7,43 (0,77; 71,64)	0,01 (-0,002; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	3 (0,4)	714	1 (0,1)	716	2,01 (0,37; 11,00)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Niedokrwistość	0 (0,0)	52	1 (1,0)	98	0,22 (0,004; 13,30)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>			1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	Niedokrwistość	1 (0,1)	714	1 (0,1)	716	1,00 (0,14; 7,14)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Limfocytoza	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Trombocytoza*	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
Zaburzenia immunologiczne									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	24 tyg.	Nadwrażliwość*	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	52	1 (1,0)	98	0,22 (0,004; 13,30)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.		0 (0,0)	487	2 (0,4)	488	0,14 (0,01; 2,17)	-0,004 (-0,01; 0,003)	NIE
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Hiperglikemia	0 (0,0)	52	1 (1,0)	98	0,22 (0,004; 13,30)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Odwodnienie	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Cukrzyca	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Hipoproteinemia	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
Zaburzenia psychiczne									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Zaburzenia psychiczne ogółem	0 (0,0)	714	2 (0,3)	716	0,14 (0,01; 2,17)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Bezsennaść	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Depresja	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Myśli samobójcze	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Depresja*	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Drażliwość*	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Wahania nastroju*	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Zaburzenia układu nerwowego ogółem	0 (0,0)	714	2 (0,3)	716	0,14 (0,01; 2,17)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Przemijający atak niedokrwieny	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,85)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Krwotok podpajęczynówkowy	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Zaburzenia serca									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	3 (0,6)	487	2 (0,4)	488	1,51 (0,25; 9,05)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			1 (0,4)	227	2 (0,9)	228	0,50 (0,05; 5,55)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Zaburzenia serca ogółem	4 (0,6)	714	4 (0,6)	716	1,00 (0,25; 4,03)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Bradykardia zatokowa	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Niewydolność serca	1 (0,2)	487	1 (0,2)	488	1,00 (0,06; 16,07)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zawał mięśnia sercowego	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Zawał mięśnia sercowego	1 (0,1)	714	1 (0,1)	716	1,00 (0,14; 7,14)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Częstoskurcz nadkomorowy	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Częstoskurcz komorowy	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Dusznicza bolesna	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	2 (0,4)	487	0 (0,0)	488	7,42 (0,46; 118,79)	0,004 (-0,003; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zapaść naczyniowa	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zakrzepowe zapalenie żył	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	2 (0,4)	487	1 (0,2)	488	2,01 (0,18; 22,22)	0,002 (-0,005; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			4 (1,8)	227	0 (0,0)	228	7,52 (1,05; 53,74)	0,02 (-0,001; 0,04)	NIE
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	6 (0,8)	714	1 (0,1)	716	4,38 (0,74; 25,88)	0,01 (-0,00; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Śródmiąższowa choroba płuc*	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Śródmiąższowa choroba płuc	2 (0,3)	714	0 (0,0)	716	7,41 (0,46; 118,52)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Perforacja przegrody nosowej	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zapalenie nosogardzieli*	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Alergiczne zapalenie oskrzeli	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Wysięk w opłucnej	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Zatorowość płucna	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	2 (0,4)	487	3 (0,6)	488	0,67 (0,11; 4,01)	-0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			1 (0,4)	227	1 (0,4)	228	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	3 (0,4)	714	4 (0,6)	716	0,75 (0,17; 3,37)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Krwotok wrzodu dwunastnicy	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Wrzód żołądka	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Krwotok z przewodu pokarmowego	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM</i> i <i>RA-BUILD</i>		Krwotok z przewodu pokarmowego	0 (0,0)	714	2 (0,3)	716	0,14 (0,01; 2,19)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Ostre zapalenie trzustki	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Polip jelita grubego	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Biegunka*	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Uchyłki jelitowe	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Niestrawność	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	1 (0,2)	487	2 (0,4)	488	0,50 (0,05; 5,53)	-0,002 (-0,01; 0,005)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM</i> i <i>RA-BUILD</i>		Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	2 (0,3)	714	2 (0,3)	716	1,00 (0,17; 5,80)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Polekowe uszkodzenie wątroby	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Kamień w drogach żółciowych	0 (0,0)	487	2 (0,4)	488	0,14 (0,01; 2,17)	-0,004 (-0,01; 0,003)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Stwardniające zapalenie dróg żółciowych	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Kamica żółciowa	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			1 (0,4)	227	1 (0,4)	228	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM</i> i <i>RA-BUILD</i>		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	2 (0,3)	714	1 (0,1)	716	1,67 (0,22; 12,72)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Alergiczne zapalenie skóry	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Alergiczne zapalenie skóry*	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Martwica skóry*	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Obrzęk podskórny	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Wysypka ze świądem	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	487	4 (0,8)	488	0,13 (0,02; 0,96)	-0,01 (-0,02; 0,001)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			2 (0,9)	227	2 (0,9)	228	1,00 (0,14; 7,19)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	2 (0,3)	714	6 (0,8)	716	0,38 (0,09; 1,66)	-0,01 (-0,01; 0,00)	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Ból pleców	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)***			0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		Ból pleców	0 (0,0)	714	2 (0,3)	716	0,14 (0,01; 2,17)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Chondrokalcynoza	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Wysunięcie krążka międzykręgowego	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Zdarzenie niepożądane związane z RZS	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Reumatoidalne zapalenie stawów*	0 (0,0)	487	2 (0,4)	488	0,14 (0,01; 2,17)	-0,004 (-0,01; 0,003)	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)***		Torbiel maziowa	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)***		Oslabienie mięśni	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)***		Ból mięśni	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)***		Zapalenie mięśni	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)***		Ból kręgosłupa	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Miopatia*	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	52	1 (1,0)	98	0,22 (0,004; 13,30)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.		0 (0,0)	487	3 (0,6)	488	0,14 (0,01; 1,30)	-0,01 (-0,01; 0,002)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	0 (0,0)	714	4 (0,6)	716	0,14 (0,02; 0,98)	-0,01 (-0,01; 0,00)	NIE
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Krwiomocz	0 (0,0)	52	1 (1,0)	98	0,22 (0,004; 13,30)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ostre uszkodzenie nerek	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Marskość nerki	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zaburzenia czynności nerek	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Niewydolność nerek	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	24 tyg.	Narażenie podczas ciąży*	0 (0,0)	187^	1 (0,5)	189^	0,14 (0,003; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi									

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Krwotok maciczny	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Brak menstruacji*	1 (0,5)	187^	0 (0,0)	189^	7,47 (0,15; 376,41)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Astenia*	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
		Nietolerancja leków*	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Podwyższona aktywność AspAT	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Podwyższona aktywność AIAT	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Podwyższona aktywność AIAT*	2 (0,4)	487	0 (0,0)	488	7,42 (0,46; 118,79)	0,004 (-0,003; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Obecne DNA HBV*	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zmniejszenie filtracji kłębuszkowej*	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Nieprawidłowe wyniki badań funkcji wątroby*	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Obniżona liczba limfocytów*	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM</i> i <i>RA-BUILD</i>		Obniżona liczba limfocytów*	1 (0,1)	714	1 (0,1)	716	1,00 (0,14; 7,14)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Zwiększona liczba trójglicerydów we krwi*	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	3 (0,6)	487	0 (0,0)	488	7,43 (0,77; 71,64)	0,01 (-0,002; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>			2 (0,9)	227	2 (0,9)	228	1,00 (0,14; 7,19)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Metaanaliza badań <i>RA-BEAM</i> i <i>RA-BUILD</i>		Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	5 (0,7)	714	2 (0,3)	716	2,22 (0,49; 9,94)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Złamanie kostki	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Złamanie szyjki kości udowej	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Złamanie kości ramiennej	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Złamanie kości łokciowej	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Upadek	0 (0,0)	227	2 (0,9)	228	0,14 (0,01; 2,17)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)***</i>		Złamanie rzepki	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i> ***		Złamanie kończyny górnej	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i> ***		Ugryzienie przez zwierzę	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i> ***		Złamanie piszczeli	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Procedury medyczne i chirurgiczne									
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Histerektomia	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE

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

**w wynikach dotyczących bezpieczeństwa nie przedstawiono ciężkich zdarzeń niepożądanych dla których, we wskazanym czasie obserwacji częstość występowania w grupie BAR+csDMARD oraz PLC+ csDMARD była równa 0

***ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane zgodnie ze standardowymi definicjami ICH. Nie uwzględniono ciężkich zdarzeń niepożądanych zgodnych z definicjami zawartymi w protokole badania – protokół wymagał, aby wszystkie zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych były raportowane jako ciężkie zdarzenie niepożądane

^ilość kobiet biorących udział w badaniu

^^ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane zgodnie ze standardowymi definicjami ICH

^^^w grupie PLC stosującej:

tylko MTX: zakażenie rany (USA), zakażenie tkanek miękkich (Argentyna), zapalenie oskrzeli (Argentyna), odmiedniczkowe zapalenie nerek (Japonia), zakażenie nerek (USA)

MTX i ≥ 1 csDMARD: zapalenie układu moczowego (Południowa Afryka), zapalenie płuc, rozedma płuc, niewydolność nerek (zgon) (USA)

csDMARDs inne niż MTX: zapalenie oskrzeli (Polska)

W grupie BAR stosującej:

tylko MTX: Zakażenie wirusem *Herpes zoster* (Japonia, USA), zapalenie tkanki łącznej (Polska), zapalenie nagłośni i zapalenie tkanki łącznej (Rumunia)

MTX i ≥ 1 csDMARD: zakażenie jelita grubego i dolnych dróg oddechowych (Indie)

csDMARDs inne niż MTX: zapalenie płuc (Indie)

3.12.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu *RA-BEAM* w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 71% w grupie BAR+csDMARD oraz 61% w grupie PLC+csDMARD. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach (BAR+csDMARD oraz PLC+csDMARD) wyniosła po 71% w badaniu *RA-BUILD* (po 24 tygodniach) oraz 42% i 46% odpowiednio w grupie BAR+csDMARD oraz PLC+csDMARD w badaniu *I4V-MC-JADA* (po 12 tygodniach). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wynik metaanalizy badań *RA-BEAM* i *RA-BUILD* wskazuje natomiast, że różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Częstość przerwania udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyniosła w grupie badanej i grupie kontrolnej odpowiednio 5% i 4% w badaniach *RA-BEAM* oraz *RA-BUILD* w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie, oraz 2% i 5% w badaniu *I4V-MC-JADA* oraz po 4% w badaniu *RA-BUILD* w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami w badaniu *RA-BEAM* były zakażenia – zakażenia ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie występowały w grupie badanej u 36% chorych, a w grupie kontrolnej u 28% chorych. Zdarzeniami występującymi z częstością >5% były w badaniu *RA-BEAM*: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (8% BAR+csDMARD vs 7% PLC+csDMARD), a w badaniu *RA-BUILD*: zakażenie górnych dróg oddechowych (11% BAR+csDMARD vs 8% PLC+csDMARD), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (po 8% w grupie BAR+csDMARD oraz PLC+csDMARD), zapalenie oskrzeli (3% BAR+csDMARD vs 5% PLC+csDMARD) oraz podwyższona aktywność CPK we krwi (7% BAR+csDMARD vs 0% PLC+csDMARD).

Istotną statystycznie przewagę PLC+csDMARD względem BAR+csDMARD (niższa częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych) stwierdzono jedynie w odniesieniu do takich zdarzeń jak: niżyty żołądka i jelit, zapalenie tkanki łącznej, podwyższona aktywność CPK we krwi, hipercholesterolemia, hiperlipidemia. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych różnice w częstości ich występowania nie były istotne statystycznie.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 54.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia										
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	12 tyg.	Ogółem	135 (59,5)	227	133 (58,3)	228	1,05 (0,72; 1,52)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
<i>I4V-MC-JADA</i> (Keystone 2015)			22 (42,3)	52	45 (45,9)	98	0,86 (0,44; 1,70)	-0,04 (-0,20; 0,13)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM i RA-BUILD</i> (Kremer 2018)			636 (89,1)	714	633 (88,4)	716	1,07 (0,77; 1,48)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM i RA-BUILD</i> (Kremer 2018)		Zdarzenia niepożądane u chorych <65 r.ż.	503 (87,0)	578	524 (86,9)	603	1,01 (0,72; 1,42)	0,001 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM i RA-BUILD</i> (Kremer 2018)		Zdarzenia niepożądane u chorych ≥65 r.ż.	133 (97,8)	136	109 (96,5)	113	1,63 (0,36; 7,43)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	8 (3,5)	227	8 (3,5)	228	1,00 (0,37; 2,72)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>I4V-MC-JADA</i> (Keystone 2015)			1 (1,9)	52	5 (5,1)	98	0,36 (0,04; 3,21)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM i RA-BUILD</i> (Kremer 2018***)			20 (2,8)	714	21 (2,9)	716	0,95 (0,51; 1,78)	-0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM i RA-BUILD</i> (Kremer 2018***)		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu u chorych <65 r.ż.	13 (2,2)	578	15 (2,5)	603	0,90 (0,43; 1,91)	-0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM i RA-BUILD</i> (Kremer 2018***)		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu u chorych ≥65 r.ż.	7 (5,1)	136	6 (5,3)	113	0,97 (0,32; 2,97)	-0,002 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy		BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018***)		Stosowanie leków z grupy csDMARD	Tylko MTX	466 (88,4)	527	442 (87,4)	506	1,11 (0,76; 1,61)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE	
			MTX \geq 1 csDMARD	116 (88,5)	131	132 (89,8)	147	0,88 (0,41; 1,88)	-0,01 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE	
			csDMARDs inne niż MTX	40 (95,2)	42	39 (90,7)	43	2,05 (0,36; 11,85)	0,05 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE	
		Stosowanie GKS	Tak	343 (87,9)	390	351 (86,9)	404	1,10 (0,72; 1,68)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE	
			Nie	293 (90,4)	324	278 (90,3)	308	1,02 (0,60; 1,73)	0,002 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu u chorych stosujących leki z grupy csDMARD	Tylko MTX	11 (2,1)	527	16 (3,2)	506	0,65 (0,30; 1,42)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
			MTX \geq 1 csDMARD	5 (3,8)	131	2 (1,4)	147	2,88 (0,55; 15,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE	
			csDMARDs inne niż MTX	3 (7,1)	42	0 (0,0)	43	7,95 (0,80; 78,57)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu u chorych stosujących GKS	Tak	16 (4,1)	390	11 (2,7)	404	1,53 (0,70; 3,34)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
			Nie	4 (1,2)	324	8 (2,6)	308	0,47 (0,14; 1,57)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE	
			12 tyg.	Ogółem	157 (56,3)	279	178 (54,6)	326	1,00 (0,72; 1,39)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA-BUILD</i>		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	9 (3,2)	279	13 (4,0)	326	0,81 (0,33; 1,95)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	24 tyg.	Ogółem	162 (71,4)	227	161 (70,6)	228	1,04 (0,69; 1,56)	0,01 (-0,08; 0,09)	n/d	NIE	
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>			347 (71,3)	487	295 (60,5)	488	1,62 (1,24; 2,12)	0,11 (0,05; 0,17)	NNH=9 (5; 20)	TAK	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	24 (4,9)	487	17 (3,5)	488	1,44 (0,76; 2,71)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	12 (5,3)	227	10 (4,4)	228	1,22 (0,51; 2,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD (EMA 2016)</i>			Zdarzenia niepożądane prowadzące do wstrzymania przyjmowania leku	24 (10,6)	227	23 (10,1)	228	1,05 (0,58; 1,93)	0,005 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	17 (7,5)	227	10 (4,4)	228	1,76 (0,79; 3,94)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu lub zgon	24 (4,9)	487	17 (3,5)	488	1,44 (0,76; 2,71)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
<i>RA-BEAM (EMA 2016)</i>			Zdarzenia niepożądane prowadzące do wstrzymania przyjmowania leku	48 (9,9)	487	45 (9,2)	488	1,08 (0,70; 1,65)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	Ogółem	509 (71,3)	714	456 (63,7)	716	1,33 (0,86; 2,06)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	36 (5,0)	714	27 (3,8)	716	1,36 (0,81; 2,26)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	12 tyg.	Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> ogółem	3 (1,3)	227	0 (0,0)	228	7,49 (0,78; 72,35)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE	
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018***)</i>			2 (0,3)	714	0 (0,0)	716	7,42 (0,46; 118,75)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE	
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> u chorych <65 r.ż.	0 (0,0)	578	0 (0,0)	603	n/o ¹⁶	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE	
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> u chorych ≥65 r.ż.	2 (1,5)	136	0 (0,0)	113	6,29 (0,39; 102,27)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018***)</i>		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> u chorych stosujących leki z grupy csDMARD	Tylko MTX	2 (0,4)	527	2 (0,4)	506	0,96 (0,13; 6,84)	-0,0002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			MTX i ≥1 csDMARD	2 (1,5)	131	0 (0,0)	147	8,41 (0,52; 135,81)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		csDMARDs inne niż MTX	1 (2,4)	42	0 (0,0)	43	7,57 (0,15; 381,46)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE	
	Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> u chorych stosujących GKS	Tak	3 (0,8)	390	2 (0,5)	404	1,56 (0,26; 9,38)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
Nie		3 (0,9)	324	0 (0,0)	308	7,08 (0,73; 68,33)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE		

¹⁶ Niemożliwe do obliczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018***)		Gruźlica ogółem	0 (0,0)	714	0 (0,0)	716	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE	
		Gruźlica u chorych <65 r.ż.	0 (0,0)	578	0 (0,0)	603	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE	
		Gruźlica u chorych ≥65 r.ż.	0 (0,0)	136	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018***)		Gruźlica u chorych stosujących leki z grupy csDMARD	Tylko MTX	0 (0,0)	527	0 (0,0)	506	n/o	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
			MTX i ≥1 csDMARD	0 (0,0)	131	0 (0,0)	147	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			csDMARDs inne niż MTX	0 (0,0)	42	0 (0,0)	43	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Gruźlica Stosowanie GKS	Tak	0 (0,0)	390	0 (0,0)	404	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
			Nie	0 (0,0)	324	0 (0,0)	308	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Ogółem	176 (36,1)	487	134 (27,5)	488	1,50 (1,14; 1,96)	0,09 (0,03; 0,15)	NNH=11 (6; 33)	TAK	
RA-BUILD (Dougados 2017)		Zakażenie wirusem Herpes zoster ogółem	3 (1,3)	227	0 (0,0)	228	7,49 (0,78; 72,35)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE	
RA-BEAM (Taylor 2017)			7 (1,4)	487	2 (0,4)	488	3,54 (0,73; 17,15)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE	
RA-BUILD (EMA 2016)		Gruźlica	0 (0,0)	487	0 (0,0)	488	n/o	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE	
			1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Zakażenie górnych dróg oddechowych	24 (10,6)	227	18 (7,9)	228	1,38 (0,73; 2,62)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			15 (3,1)	487	14 (2,9)	488	1,08 (0,51; 2,25)	0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	4 (1,8)	227	1 (0,4)	228	4,07 (0,45; 36,71)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		Zapalenie oskrzeli	7 (3,1)	227	12 (5,3)	228	0,57 (0,22; 1,48)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
			19 (3,9)	487	15 (3,1)	488	1,28 (0,64; 2,55)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	18 (7,9)	227	18 (7,9)	228	1,00 (0,51; 1,98)	0,0003 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			37 (7,6)	487	35 (7,2)	488	1,06 (0,66; 1,72)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Zapalenie zatok	4 (1,8)	227	6 (2,6)	228	0,66 (0,18; 2,38)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		Zapalenie gardła	8 (3,5)	227	3 (1,3)	228	2,74 (0,72; 10,46)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
			12 (2,5)	487	14 (2,9)	488	0,86 (0,39; 1,87)	-0,004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		Grypa	12 (2,5)	487	4 (0,8)	488	3,06 (0,98; 9,55)	0,02 (0,001; 0,03)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Zakażenie dróg moczowych	9 (4,0)	227	5 (2,2)	228	1,84 (0,61; 5,58)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			21 (4,3)	487	17 (3,5)	488	1,25 (0,65; 2,40)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	10 (1,4)	714	2 (0,3)	716	4,26 (1,07; 16,98)	0,01 (0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Gruźlica	1 (0,1)	714	0 (0,0)	716	7,42 (0,15; 374,03)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	39 (5,5)	714	32 (4,5)	716	1,24 (0,76; 2,01)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
		Zapalenie oskrzeli	26 (3,6)	714	27 (3,8)	716	0,96 (0,56; 1,67)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	55 (7,7)	714	53 (7,4)	716	1,04 (0,71; 1,55)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
		Zapalenie gardła	20 (2,8)	714	17 (2,4)	716	1,34 (0,44; 4,08)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
		Zakażenie dróg moczowych	30 (4,2)	714	22 (3,1)	716	1,38 (0,79; 2,42)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Kremer 2018^{***})</i>		Nowotwory ogółem	1 (0,1)	714	1 (0,1)	716	1,00 (0,06; 16,06)	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE	
		Nowotwory u chorych <65 r.ż.	1 (0,2)	578	0 (0,0)	603	7,72 (0,15; 389,19)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
		Nowotwory u chorych ≥65 r.ż.	0 (0,0)	136	1 (0,9)	113	0,11 (0,002; 5,66)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
<i>RA-BEAM i RA-BUILD (Van Vollenhoven 2018^{***})</i>	12 tyg.	Nowotwory u chorych stosujących leki z grupy csDMARD	Tylko MTX	1 (0,2) [§]	527	1 (0,2) ^{§§}	506	0,96 (0,06; 15,39)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			MTX i ≥1 csDMARD	0 (0,0)	131	0 (0,0)	147	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			csDMARDs inne niż MTX	0 (0,0)	42	0 (0,0)	43	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Nowotwory u chorych stosujących GKS	Tak	1 (0,3) [§]	390	0 (0,0)	404	7,66 (0,15; 386,23)	0,003 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
			Nie	0 (0,0)	324	0 (0,0)	308	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nowotwór złośliwy	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
RA-BUILD (Dougados 2017)		Nieczerniakowy rak skóry	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Nowotwór złośliwy	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Nieczerniakowy rak skóry	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)	24 tyg.	Nowotwory złośliwe ogółem	2 (0,4)	487	3 (0,6)	488	0,67 (0,11; 4,01)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nieczerniakowy rak skóry	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Rak piersi	1 (0,2)	487	1 (0,2)	488	1,00 (0,06; 16,07)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Rak jajnika	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Rak płaskonabłonkowy płuc	1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Jasnokomórkowy rak nerki	0 (0,0)	487	0 (0,0)	488	n/o	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
		Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD	24 tyg.	Nieczerniakowy rak skóry	1 (0,1)	714	1 (0,1)	716	1,00 (0,14; 7,14)	0,00 (-0,01; 0,01)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
RA-BUILD (Dougados 2017)	24 tyg.	Niedokrwistość	4 (1,8)	227	7 (3,1)	228	0,57 (0,16; 1,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)			18 (3,7)	487	15 (3,1)	488	1,21 (0,60; 2,43)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			22 (3,1)	714	22 (3,1)	716	1,00 (0,55; 1,83)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	24 tyg.	Ból głowy	9 (4,0)	227	8 (3,5)	228	1,14 (0,43; 3,00)	0,005 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			14 (2,9)	487	12 (2,5)	488	1,17 (0,54; 2,57)	0,004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Zawroty głowy	7 (3,1)	227	4 (1,8)	228	1,78 (0,51; 6,17)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			7 (1,4)	487	3 (0,6)	488	2,36 (0,61; 9,17)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań</i> <i>RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Ból głowy	23 (3,2)	714	20 (2,8)	716	1,16 (0,63; 2,13)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zawroty głowy	14 (2,0)	714	7 (1,0)	716	2,03 (0,81; 5,07)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>RA-BEAM i RA-BUILD</i> (Kremer 2018)	12 tyg.	Zaburzenia serca ogółem	1 (0,1)	714	3 (0,4)	716	0,33 (0,03; 3,21)	-0,003 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
		Zaburzenia serca u chorych <65 r.ż.	1 (0,2)	578	2 (0,3)	603	0,52 (0,05; 5,76)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Zaburzenia serca u chorych ≥65 r.ż.	0 (0,0)	136	1 (0,9)	113	0,11 (0,002; 5,66)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	24 tyg.	Duże zdarzenia sercowo-naczyniowe** (MACE, ang. <i>major cardiovascular events</i>)	0 (0,0)	227	2 (0,9)	228	0,14 (0,01; 2,17)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			0 (0,0)	227	2 (0,9)	228	0,14 (0,01; 2,17)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań</i> <i>RA-BEAM i RA-BUILD</i>			1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
			MACE	1 (0,1)	714	2 (0,3)	716	0,67 (0,11; 4,01)	-0,00 (-0,01; 0,00)	n/d
Zaburzenia naczyniowe										

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	24 tyg.	Nadciśnienie	6 (2,6)	227	2 (0,9)	228	3,07 (0,61; 15,36)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			9 (1,8)	487	13 (2,7)	488	0,69 (0,29; 1,62)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>			15 (2,1)	714	15 (2,1)	716	1,24 (0,29; 5,19)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2019)		Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Zakrzepowe zapalenie żył głębokich i/lub zatorowość płucna	4 (0,8)	487	0 (0,0)	488	7,45 (1,05; 53,05)	0,01 (-0,0007; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	24 tyg.	Kaszel	9 (4,0)	227	3 (1,3)	228	3,10 (0,83; 11,59)	0,03 (-0,003; 0,06)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			7 (1,4)	487	8 (1,6)	488	0,88 (0,31; 2,43)	-0,002 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Ból jamy ustnej i gardła	9 (4,0)	227	2 (0,9)	228	4,67 (1,00; 21,84)	0,03 (0,003; 0,06)	n/d	NIE
		Duszność	4 (1,8)	227	0 (0,0)	228	7,52 (1,05; 53,74)	0,02 (-0,001; 0,04)	n/d	NIE
		Niedrożność zatok	4 (1,8)	227	0 (0,0)	228	7,52 (1,05; 53,74)	0,02 (-0,001; 0,04)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Kaszel	16 (2,2)	714	11 (1,5)	716	1,53 (0,45; 5,26)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	12 tyg.	Perforacje żołądka i jelit	0 (0,0)	227	0 (0,0)	228	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		0 (0,0)	227	0 (0,0)	228	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEAM (Taylor 2017)			0 (0,0)	487	0 (0,0)	488	n/o	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)		Nieżyt żołądka i jelit	9 (4,0)	227	1 (0,4)	228	9,37 (1,18; 74,59)	0,04 (0,01; 0,06)	NNH=25 (16; 100)	TAK
RA-BEAM (Taylor 2017)			5 (1,0)	487	6 (1,2)	488	0,83 (0,25; 2,75)	-0,002 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)		Niestrawność	6 (2,6)	227	2 (0,9)	228	3,07 (0,61; 15,36)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)			9 (1,8)	487	7 (1,4)	488	1,29 (0,48; 3,50)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)		Zaparcia	5 (2,2)	227	3 (1,3)	228	1,69 (0,40; 7,15)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)		Nudności	5 (2,2)	227	8 (3,5)	228	0,62 (0,20; 1,92)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)			14 (2,9)	487	6 (1,2)	488	2,38 (0,91; 6,24)	0,02 (-0,001; 0,03)	n/d	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)		Ból nadbrzusza	4 (1,8)	227	1 (0,4)	228	4,07 (0,45; 36,71)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)			7 (1,4)	487	2 (0,4)	488	3,54 (0,73; 17,15)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)		Biegunka	4 (1,8)	227	10 (4,4)	228	0,39 (0,12; 1,27)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)			11 (2,3)	487	14 (2,9)	488	0,78 (0,35; 1,74)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
RA-BUILD (Dougados 2017)		Wymioty	4 (1,8)	227	4 (1,8)	228	1,00 (0,25; 4,07)	0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Ból brzucha	3 (1,3)	227	0 (0,0)	228	7,49 (0,78; 72,35)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Owrzodzenie jamy ustnej	3 (1,3)	227	0 (0,0)	228	7,49 (0,78; 72,35)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Perforacje żołądka i jelit	0 (0,0)	714	0 (0,0)	716	n/o	0,00 (-0,00; 0,00)	n/d	NIE
		Nieżył żołądka i jelit	14 (2,0)	714	7 (1,0)	716	2,42 (0,21; 27,75)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Niestrawność	15 (2,1)	714	9 (1,3)	716	1,69 (0,73; 3,87)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Nudności	19 (2,7)	714	14 (2,0)	716	1,26 (0,34; 4,69)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Ból nadbrzusza	11 (1,5)	714	3 (0,4)	716	3,72 (1,03; 13,39)	0,01 (0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Biegunka	15 (2,1)	714	24 (3,4)	716	0,62 (0,32; 1,19)	-0,01 (-0,03; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	24 tyg.	Łysienie	6 (2,6)	227	4 (1,8)	228	1,52 (0,42; 5,46)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	24 tyg.	Ból stawów	6 (2,6)	227	3 (1,3)	228	2,04 (0,50; 8,24)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			7 (1,4)	487	9 (1,8)	488	0,78 (0,29; 2,10)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Ból pleców	5 (2,2)	227	11 (4,8)	228	0,44 (0,15; 1,30)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			9 (1,8)	487	9 (1,8)	488	1,00 (0,39; 2,55)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		Zapalenie tkanki łącznej	8 (1,6)	487	0 (0,0)	488	7,51 (1,87; 30,19)	0,02 (0,005; 0,03)	NNH=50 (33; 200)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		Stłuczenie	6 (1,2)	487	3 (0,6)	488	2,02 (0,50; 8,11)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		Ból stawów	13 (1,8)	714	12 (1,7)	716	1,09 (0,49; 2,40)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Ból pleców	14 (2,0)	714	20 (2,8)	716	0,70 (0,32; 1,54)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	24 tyg.	Zaburzenia erekcji*	1 (2,5)	40	0 (0,0)	39	7,21 (0,14; 363,30)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	24 tyg.	Zmęczenie	5 (2,2)	227	5 (2,2)	228	1,00 (0,29; 3,52)	0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Gorączka	5 (2,2)	227	2 (0,9)	228	2,55 (0,49; 13,26)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	24 tyg.	Podwyższona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	15 (6,6)	227	0 (0,0)	228	7,91 (2,83; 22,12)	0,07 (0,03; 0,10)	NNH=14 (10; 33)	TAK
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			13 (2,7)	487	3 (0,6)	488	4,43 (1,26; 15,66)	0,02 (0,005; 0,04)	NNH=50 (25; 200)	TAK
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Hipercholesterolemia	9 (4,0)	227	2 (0,9)	228	4,67 (1,00; 21,84)	0,03 (0,003; 0,06)	NNH=33 (16; 333)	TAK
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			15 (3,1)	487	7 (1,4)	488	2,18 (0,88; 5,40)	0,02 (-0,002; 0,04)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginowej	6 (2,6)	227	1 (0,4)	228	6,16 (0,74; 51,61)	0,02 (-0,0005; 0,04)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)			7 (1,4)	487	2 (0,4)	488	3,54 (0,73; 17,15)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
RA-BUILD (Dougados 2017)		Hiperlipidemia	6 (2,6)	227	2 (0,9)	228	3,07 (0,61; 15,36)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)			10 (2,1)	487	2 (0,4)	488	5,09 (1,11; 23,37)	0,02 (0,003; 0,03)	NNH=50 (33; 333)	TAK
RA-BUILD (Dougados 2017)		Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	5 (2,2)	227	2 (0,9)	228	2,55 (0,49; 13,26)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)			9 (1,8)	487	5 (1,0)	488	1,82 (0,61; 5,47)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		Dyslipidemia	8 (1,6)	487	7 (1,4)	488	1,15 (0,41; 3,19)	0,002 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		Podwyższona aktywność CPK we krwi	28 (3,9)	714	3 (0,4)	716	8,54 (1,16; 62,90)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		Hipercholesterolemia	24 (3,4)	714	9 (1,3)	716	2,73 (1,26; 5,92)	0,02 (0,01; 0,04)	NNH=50 (25; 100)	TAK
		Podwyższona aktywność AspAT	13 (1,8)	714	3 (0,4)	716	4,41 (1,25; 15,53)	0,01 (0,00; 0,02)	n/d	NIE
		Hiperlipidemia	16 (2,2)	714	4 (0,6)	716	4,08 (1,36; 12,29)	0,02 (0,00; 0,03)	n/d	NIE
		Podwyższona aktywność AIAT	14 (2,0)	714	7 (1,0)	716	2,03 (0,81; 5,05)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE

*dotyczy wyłącznie populacji męskiej

**MACE definiowano jako zgon z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego, zawał mięśnia sercowego lub udar w ocenie niezależnej komisji ds. sercowo-naczyniowych

***w przypadku publikacji *Kremer 2018* i *Van Vollenhoven 2018* nie podano jednoznacznej informacji, że wymienione zdarzenia wystąpiły w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent*)

^zakażenie o ciężkim stopniu nasilenia dotyczyło zakażenia wirusem *Herpes zoster* u dwóch chorych, zapalenia tkanki łącznej u dwóch chorych i zapalenia nagłośni

^^zakażenie o ciężkim stopniu nasilenia dotyczyło zakażenia jelita grubego i zakażenia dolnych dróg oddechowych

^^^zakażenie o ciężkim stopniu nasilenia dotyczyło zapalenia płuc

&zakażenie o ciężkim stopniu nasilenia dotyczyło zakażenia rany, zakażenia tkanek miękkich, zapalenia oskrzeli, odmiedniczkowego zapalenia nerek i zakażenia nerek

&&zakażenie o ciężkim stopniu nasilenia dotyczyło zakażenia układu moczowego, zapalenia płuc, rozedmy płuc, niewydolności nerek (zgon)

&&&zakażenie o ciężkim stopniu nasilenia dotyczyło zapalenia oskrzeli

\$rak podstawnokomórkowy i płaskonabłonkowy

\$ \$rak płaskonabłonkowy skóry

3.12.4. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

W przypadku zmiany oceny ryzyka sercowo-naczyniowego wg skali Framingham względem wartości początkowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą BAR+csDMARD i PLC+csDMARD.

W przypadku oceny ryzyka sercowo-naczyniowego wg skali Reynoldsa wyniki były niejednoznaczne. W badaniu *RA-BEAM* obserwowano **istotnie statystycznie** większą redukcję ryzyka w grupie BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD. W badaniu *RA-BUILD* obserwowano odwrotny efekt – według informacji podanych przez autorów publikacji istotnie statystycznie większa redukcja obserwowana była w grupie PLC, natomiast według obliczeń własnych analityków różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Wynik metaanalizy obu badań świadczy o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Poniższa tabela zawiera dane szczegółowe.

Tabela 55.
Zmiana ryzyka sercowo-naczyniowego względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS^^
		Średnia^ (SD)	N	Średnia^ (SD)	N		
Ryzyko sercowo-naczyniowe wg skali Framingham							
<i>RA-BEAM (Taylor 2018)</i>	24 tyg.	0,28 (3,75*)	487	0,02 (4,20*)	488	0,26 (-0,24; 0,76)	NIE
<i>RA-BUILD (Taylor 2018)</i>		-0,01 (3,31*)	227	-0,30 (3,77*)	228	0,29 (-0,36; 0,94)	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		n/d	714	n/d	716	0,27 (-0,13; 0,67)	NIE
Ryzyko sercowo-naczyniowe wg skali Reynoldsa							
<i>RA-BEAM (Taylor 2018)</i>	24 tyg.	-0,98 (3,31*)	487	-0,11 (3,53*)	488	-0,87 (-1,30; -0,44)	TAK p<0,001**
<i>RA-BUILD (Taylor 2018)</i>		-0,47 (2,56*)	227	-0,59 (3,02*)	228	0,12 (-0,39; 0,63)***	TAK p<0,001**
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		n/d	714	n/d	716	-0,39 (-0,79; 0,58)	NIE

*SD przeliczone z SE

**p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

***według obliczeń własnych wynik nie jest istotny statystycznie

^Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów. Dane cenzurowano w momencie zastosowania terapii ratunkowej

^^istotność statystyczna określona przez autorów badania

3.12.5. Wyniki badań laboratoryjnych

Zarówno w badaniu *RA-BEAM* jak i *RA-BUILD* stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie BAR+CSDMARD raportowano obniżoną liczbę neutrofilii. W grupie BAR+CSDMARD istotnie częściej niż w grupie PLC+CSDMARD stwierdzano również podwyższoną aktywność AIAT oraz fosfokinazy kreatynowej (CPK, ang. *creatine phosphokinase*), a także podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL¹⁷. W przypadku cholesterolu frakcji HDL¹⁸ prawidłowe stężenie raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej.

W badaniach *RA-BEAM* i *RA-BUILD* nie raportowano natomiast różnic w występowaniu nieprawidłowości w wynikach dotyczących obniżonego stężenia hemoglobiny, limfocytów, czy też płytek krwi, a także stężenia kreatyniny.

W badaniu *I4V-MC-JADA*, dla którego okres obserwacji wynosił 12 tygodni nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

¹⁷ ang. *low-density lipoprotein* – lipoproteiny niskiej gęstości

¹⁸ ang. *high-density lipoprotein* – lipoproteiny wysokiej gęstości

Tabela 56.
Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Obniżone stężenie hemoglobiny (niedokrwistość) u chorych w grupie ryzyka									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	12 tyg.	36 (21,3)	169**	30 (18,2)	165**	1,22 (0,71; 2,09)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
	24 tyg.	57 (33,7)	169**	44 (26,7)	165**	1,40 (0,87; 2,24)	0,07 (-0,03; 0,17)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		101 (32,0)	316**	93 (29,0)	321**	1,15 (0,82; 1,61)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		158 (32,6)	485	137 (28,2)	486	1,23 (0,94; 1,62)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
Niedokrwistość I stopnia (stężenie hemoglobiny pomiędzy ≥10 g/dl [6,2 mmol/l], a <12 g/dl [7,1 mmol/l] u kobiet lub <13,5 g/dl [7,8 mmol/l] u mężczyzn)									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	11 (21,2 [^])	52	29 (29,6)	98	0,64 (0,29; 1,41)	-0,08 (-0,23; 0,06)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		41 (18,1)	227	36 (15,8)	228	1,18 (0,72; 1,92)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	58 (25,6)	227	45 (19,7)	228	1,40 (0,90; 2,17)	0,06 (-0,02; 0,13)	n/d	NIE
		102 (20,9)	487	83 (17,0)	488	1,29 (0,94; 1,78)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA- BUILD</i>	12 tyg.	52 (18,6)	279	65 (19,9)	326	0,99 (0,65; 1,49)	-0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	160 (22,4)	714	128 (17,9)	716	1,33 (1,02; 1,72)	0,05 (0,00; 0,09)	n/d	NIE
Niedokrwistość II stopnia (stężenie hemoglobiny pomiędzy ≥8 g/dl [4,9 mmol/l] a <10 g/dl [6,2 mmol/l])									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	6 (11,5)	52	5 (5,1)	98	2,43 (0,70; 8,37)	0,06 (-0,03; 0,16)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)		13 (5,7)	227	7 (3,1)	228	1,92 (0,75; 4,90)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
	24 tyg.	17 (7,5)	227	10 (4,4)	228	1,76 (0,79; 3,94)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		24 (4,9)	487	33 (6,8)	488	0,71 (0,42; 1,23)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA-BUILD</i>	12 tyg.	19 (6,8)	279	12 (3,7)	326	2,08 (0,98; 4,40)	0,04 (-0,00; 0,07)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	41 (5,7)	714	43 (6,0)	716	1,07 (0,44; 2,57)	0,00 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
Niedokrwistość III stopnia (stężenie hemoglobiny pomiędzy ≥6,5 g/dl [4,0 mmol/l] a <8 g/dl [4,9 mmol/l])									
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	12 tyg.	0 (0,0)	227	0 (0,0)	228	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	0 (0,0)	227	0 (0,0)	228	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		0 (0,0)	487	1 (0,2)	488	0,14 (0,003; 6,83)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		0 (0,0)	714	1 (0,1)	716	0,14 (0,00; 6,83)	-0,00 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Niedokrwistość IV stopnia (stężenie hemoglobiny <6,5 g/dl [4,0 mmol/l])									
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	12 tyg.	0 (0,0)	227	0 (0,0)	228	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	0 (0,0)	227	0 (0,0)	228	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		1 (0,1)	714	0 (0,0)	716	7,40 (0,15; 373,15)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Obniżona liczba neutrofilii (neutropenia) u chorych w grupie ryzyka									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	12 tyg.	15 (6,8)	221**	2 (0,9)	221**	7,97 (1,80; 35,29)	0,06 (0,02; 0,09)	NNH=16 (11; 50)	TAK p≤0,01*
	24 tyg.	19 (8,6)	221**	8 (3,6)	221**	2,50 (1,07; 5,85)	0,05 (0,01; 0,09)	NNH=20 (11; 100)	TAK p≤0,05*
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		47 (10,4)	452**	16 (3,3)	488	3,42 (1,91; 6,13)	0,07 (0,04; 0,10)	NNH=14 (10; 25)	TAK p≤0,001*
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		66 (9,8)	673	24 (3,4)	709	3,10 (1,92; 5,02)	0,06 (0,04; 0,09)	NNH=16 (11; 25)	TAK
Neutropenia I stopnia (liczba neutrofilii pomiędzy ≥1500/mm³ a <2000/mm³)									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	2 (3,8)	52	3 (3,1)	98	1,27 (0,20; 7,83)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		14 (6,2)	227	3 (1,3)	228	4,93 (1,40; 17,40)	0,05 (0,01; 0,08)	NNH=20 (12; 100)	TAK
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	15 (6,6)	227	8 (3,5)	228	1,95 (0,81; 4,68)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
		39 (8,0)	487	14 (2,9)	488	2,95 (1,58; 5,50)	0,05 (0,02; 0,08)	NNH=20 (12; 50)	TAK
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA- BUILD</i>	12 tyg.	16 (5,7)	279	6 (1,8)	326	3,41 (1,27; 9,10)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	TAK
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	54 (7,6)	714	22 (3,1)	716	2,58 (1,55; 4,28)	0,04 (0,02; 0,07)	NNH=25 (14; 50)	TAK
Neutropenia II stopnia (liczba neutrofilii pomiędzy ≥1000/mm³ a <1500/mm³)									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	2 (3,8)	52	1 (1,0)	98	3,88 (0,34; 43,83)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		1 (0,4)	227	1 (0,4)	228	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	24 tyg.	4 (1,8)	227	2 (0,9)	228	2,03 (0,37; 11,18)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		14 (2,9)	487	3 (0,6)	488	4,79 (1,37; 16,76)	0,02 (0,01; 0,04)	NNH=50 (25; 100)	TAK
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA- BUILD</i>	12 tyg.	3 (1,1)	279	2 (0,6)	326	2,16 (0,36; 12,78)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	18 (2,5)	714	5 (0,7)	716	3,68 (1,36; 9,95)	0,02 (0,01; 0,03)	NNH=50 (33; 100)	TAK
Neutropenia III stopnia (liczba neutrofilii pomiędzy $\geq 500/\text{mm}^3$ a $< 1000/\text{mm}^3$)									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	0 (0,0)	52	0 (0,0)	98	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	1 (0,4)	227	1 (0,4)	228	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		2 (0,4)	487	0 (0,0)	488	7,42 (0,46; 118,79)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA- BUILD</i>	12 tyg.	1 (0,4)	279	0 (0,0)	326	7,42 (0,15; 374,03)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	3 (0,4)	714	1 (0,1)	716	2,35 (0,35; 15,94)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
Obniżona liczba limfocytów (limfocytopenia) u chorych w grupie ryzyka									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	12 tyg.	17 (8,2)	208**	25 (11,7)	213**	0,67 (0,35; 1,28)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	23 (11,1)	208**	28 (13,1)	213**	0,82 (0,46; 1,48)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		41 (9,4)	436*	47 (11,0)	427*	0,84 (0,54; 1,31)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		64 (9,9)	644	75 (11,7)	640	0,83 (0,58; 1,19)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Limfocytopenia I stopnia (liczba limfocytów pomiędzy $\geq 800/\text{mm}^3$ a $< 1100/\text{mm}^3$)									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	9 (17,3 [^])	52	13 (13,3)	98	1,37 (0,54; 3,45)	0,04 (-0,08; 0,16)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		21 (9,3)	227	17 (7,5)	228	1,27 (0,65; 2,47)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	32 (14,1)	227	23 (10,1)	228	1,46 (0,83; 2,59)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA-BUILD</i>		59 (12,1)	487	66 (13,5)	488	0,88 (0,61; 1,28)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	12 tyg.	30 (10,8)	279	30 (9,2)	326	1,30 (0,76; 2,23)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	91 (12,7)	714	89 (12,4)	716	1,08 (0,67; 1,76)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Limfocytopenia II stopnia (liczba limfocytów pomiędzy $\geq 500/\text{mm}^3$ a $< 800/\text{mm}^3$)									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	3 (5,8)	52	3 (3,1)	98	1,94 (0,38; 9,96)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		10 (4,4)	227	16 (7,0)	228	0,61 (0,27; 1,38)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	16 (7,0)	227	18 (7,9)	228	0,88 (0,44; 1,78)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA-BUILD</i>		27 (5,5)	487	33 (6,8)	488	0,81 (0,48; 1,37)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	12 tyg.	13 (4,7)	279	19 (5,8)	326	0,76 (0,37; 1,57)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	43 (6,0)	714	51 (7,1)	716	0,84 (0,55; 1,27)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Limfocytopenia III stopnia (liczba limfocytów pomiędzy $\geq 200/\text{mm}^3$ a $< 500/\text{mm}^3$)									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	12 tyg.	2 (0,9)	227	2 (0,9)	228	1,00 (0,14; 7,19)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	2 (0,9)	227	2 (0,9)	228	1,00 (0,14; 7,19)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		4 (0,8)	487	9 (1,8)	488	0,44 (0,13; 1,44)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		6 (0,8)	714	11 (1,5)	716	0,54 (0,20; 1,48)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
Liczba płytek krwi $> 600\ 000/\text{mm}^3$ (trombocytoza)									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	2 (3,8)	52	1 (1,0)	98	3,88 (0,34; 43,83)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		2 (0,9)	227	1 (0,4)	228	2,02 (0,18; 22,41)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	5 (2,2)	227	2 (0,9)	228	2,55 (0,49; 13,26)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		10 (2,1)	487	5 (1,0)	488	2,03 (0,69; 5,97)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA-BUILD</i>	12 tyg.	4 (1,4)	279	2 (0,6)	326	2,77 (0,50; 15,30)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	15 (2,1)	714	7 (1,0)	716	2,17 (0,88; 5,36)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
Podwyższona aktywność AIAT u chorych w grupie ryzyka									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	12 tyg.	40 (19,2)	208**	14 (7,3)	193**	3,04 (1,60; 5,80)	0,12 (0,05; 0,18)	NNH=8 (5; 20)	TAK
	24 tyg.	59 (28,4)	208**	24 (12,4)	193**	2,79 (1,65; 4,70)	0,16 (0,08; 0,24)	NNH=6 (4; 12)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		120 (27,4)	438**	74 (17,0)	435**	1,84 (1,33; 2,55)	0,10 (0,05; 0,16)	NNH=10 (6; 20)	TAK p≤0,001*
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		179 (27,7)	646	98 (15,6)	628	2,08 (1,58; 2,74)	0,12 (0,08; 0,17)	NNH=8 (5; 12)	TAK
Podwyższona aktywność AIAT, GGN¹⁹< AIAT ≤2,5×GGN (stopień I)									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	11 (21,1 [^])	52	19 (19,4)	98	1,12 (0,49; 2,57)	0,02 (-0,12; 0,15)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		39 (17,2)	227	14 (6,1)	228	3,17 (1,67; 6,02)	0,11 (0,05; 0,17)	NNH=9 (5; 20)	TAK
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	56 (24,7)	227	24 (10,5)	228	2,78 (1,66; 4,68)	0,14 (0,07; 0,21)	NNH=7 (4; 14)	TAK
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA- BUILD</i>		106 (21,8)	487	63 (12,9)	488	1,88 (1,33; 2,64)	0,09 (0,04; 0,14)	NNH=11 (7; 25)	TAK
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	12 tyg.	50 (17,9)	279	33 (10,1)	326	1,94 (1,21; 3,11)	0,08 (0,08; 0,08)	NNH=12 (12; 12)	TAK
	24 tyg.	162 (22,7)	714	87 (12,2)	716	2,12 (1,60; 2,82)	0,11 (0,07; 0,14)	NNH=9 (7; 14)	TAK
Podwyższona aktywność AIAT, 2,5×GGN< AIAT ≤5×GGN (stopień II)									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	2 (3,8)	52	3 (3,1)	98	1,27 (0,20; 7,83)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
		2 (0,9)	227	2 (0,9)	228	1,00 (0,14; 7,19)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

¹⁹ górna granica normy

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	24 tyg.	3 (1,3)	227	2 (0,9)	228	1,51 (0,25; 9,14)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		12 (2,5)	487	12 (2,5)	488	1,00 (0,45; 2,25)	0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA- BUILD</i>	12 tyg.	4 (1,4)	279	5 (1,5)	326	1,14 (0,30; 4,34)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	15 (2,1)	714	14 (2,0)	716	1,08 (0,52; 2,25)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Podwyższona aktywność AIAT, 5×GGN <AIAT≤20×GGN (stopień III)									
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	1 (1,9)	52	0 (0,0)	98	17,90 (0,29; 1 099,90)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		0 (0,0)	227	0 (0,0)	228	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		3 (0,6)	487	5 (1,0)	488	0,60 (0,14; 2,52)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA- BUILD</i>	12 tyg.	1 (0,4)	279	0 (0,0)	326	17,90 (0,29; 1 099,90)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.	4 (0,6)	714	5 (0,7)	716	0,82 (0,23; 2,86)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Podwyższone stężenie kreatyniny u chorych w grupie ryzyka									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	12 tyg.	6 (2,8)	218**	5 (2,3)	221**	1,22 (0,37; 4,07)	0,005 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	24 tyg.	7 (3,2)	218**	7 (3,2)	221**	1,01 (0,35; 2,94)	0,0004 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		11 (2,4)	487	10 (2,0)	488	1,10 (0,46; 2,63)	0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD									
Podwyższone stężenie kreatyniny pomiędzy >GGN a ≤1,5×GGN (stopień I)									
RA-BUILD (Dougados 2017)	12 tyg.	4 (1,8)	227	5 (2,2)	228	0,80 (0,21; 3,02)	-0,004 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	4 (1,8)	227	7 (3,1)	228	0,57 (0,16; 1,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		11 (2,3)	487	8 (1,6)	488	1,39 (0,55; 3,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		15 (2,1)	714	15 (2,1)	716	1,00 (0,49; 2,07)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Podwyższone stężenie kreatyniny pomiędzy >1,5×GGN a ≤3×GGN (stopień II)									
RA-BUILD (Dougados 2017)	12 tyg.	0 (0,0)	227	1 (0,4)	228	0,14 (0,003; 6,85)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	1 (0,4)	227	1 (0,4)	228	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		0 (0,0)	487	4 (0,8)	488	0,13 (0,02; 0,96)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		1 (0,1)	714	5 (0,7)	716	0,27 (0,04; 1,66)	-0,01 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Podwyższone stężenie kreatyniny pomiędzy >3×GGN a ≤6×GGN (stopień III)									
RA-BUILD (Dougados 2017)	12 tyg.	2 (0,9)	227	0 (0,0)	228	7,45 (0,46; 119,55)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	2 (0,9)	227	0 (0,0)	228	7,45 (0,46; 119,55)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
RA-BEAM (Taylor 2017)		0 (0,0)	487	0 (0,0)	488	n/o	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		2 (0,3)	714	0 (0,0)	716	7,45 (0,46; 119,55)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Podwyższona aktywność izoenzymu kinazy fosfokreatynowej (CPK) u chorych w grupie ryzyka									

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	12 tyg.	58 (28,2)	206**	13 (6,4)	203**	5,73 (3,02; 10,85)	0,22 (0,15; 0,29)	NNH=4 (3; 6)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.	78 (37,9)	206**	18 (8,9)	203**	6,26 (3,58; 10,96)	0,29 (0,21; 0,37)	NNH=3 (2; 4)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		171 (38,0)	445**	37 (8,0)	463**	7,19 (4,88; 10,57)	0,30 (0,25; 0,36)	NNH=3 (2; 4)	TAK p≤0,001*
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		249 (38,2)	651	55 (8,3)	666	6,88 (5,00; 9,45)	0,30 (0,26; 0,34)	NNH=3 (2; 3)	TAK
Podwyższona aktywność CPK pomiędzy >GGN a ≤2,5×GGN (stopień I)									
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	12 tyg.	51 (22,5)	227	12 (5,3)	228	5,22 (2,70; 10,09)	0,17 (0,11; 0,23)	NNH=5 (4; 9)	TAK
	24 tyg.	68 (30,0)	227	17 (7,5)	228	5,31 (3,00; 9,39)	0,23 (0,16; 0,29)	NNH=4 (3; 6)	TAK
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		160 (32,9)	487	36 (7,4)	488	6,14 (4,17; 9,06)	0,25 (0,21; 0,30)	NNH=4 (3; 4)	TAK
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		228 (31,9)	714	53 (7,4)	716	5,87 (4,26; 8,09)	0,25 (0,21; 0,28)	NNH=4 (3; 4)	TAK
Podwyższona aktywność CPK pomiędzy >2,5×GGN a ≤5×GGN (stopień II)									
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	12 tyg.	9 (4,0)	227	1 (0,4)	228	9,37 (1,18; 74,59)	0,04 (0,01; 0,06)	NNH=25 (16; 100)	TAK
	24 tyg.	13 (5,7)	227	1 (0,4)	228	13,79 (1,79; 106,32)	0,05 (0,02; 0,08)	NNH=20 (12; 50)	TAK
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		16 (3,3)	487	4 (0,8)	488	4,11 (1,36; 12,39)	0,02 (0,01; 0,04)	NNH=50 (25; 100)	TAK
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		29 (4,1)	714	5 (0,7)	716	5,55 (1,95; 15,82)	0,04 (0,01; 0,06)	NNH=25 (16; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Podwyższona aktywność CPK pomiędzy >5×GGN a ≤10×GGN (stopień III)									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	12 tyg.	3 (1,3)	227	1 (0,4)	228	3,04 (0,31; 29,45)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	24 tyg.	3 (1,3)	227	1 (0,4)	228	3,04 (0,31; 29,45)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		1 (0,2)	487	0 (0,0)	488	7,40 (0,15; 373,15)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		4 (0,6)	714	1 (0,1)	716	3,03 (0,48; 19,32)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
Podwyższona aktywność CPK >10×GGN (stopień IV)									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	12 tyg.	1 (0,4)	227	0 (0,0)	228	7,42 (0,15; 374,03)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.	2 (0,9)	227	0 (0,0)	228	7,45 (0,46; 119,55)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		2 (0,4)	487	0 (0,0)	488	7,42 (0,46; 118,79)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		4 (0,6)	714	0 (0,0)	716	7,44 (1,05; 52,88)	0,01 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
Podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych w grupie ryzyka									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	12 tyg.	30 (22,4)	134**	18 (13,6)	132**	1,83 (0,96; 3,47)	0,09 (-0,04; 0,18)	n/d	NIE
	24 tyg.	41 (30,1)	136**	22 (16,7)	132**	2,16 (1,20; 3,88)	0,13 (0,03; 0,23)	NNH=7 (4; 33)	TAK p≤0,01*
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		154 (46,0)	335**	39 (13,0)	300**	5,69 (3,82; 8,49)	0,33 (0,26; 0,40)	NNH=3 (2; 3)	TAK p≤0,001*
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		195 (41,4)	471	61 (14,1)	432	3,59 (1,39; 9,29)	0,24 (0,05; 0,43)	NNH=4 (2; 20)	TAK
Stężenie cholesterolu frakcji LDL pomiędzy ≥100 mg/dl [2,59 mmol/l] a <130 mg/dl [3,36 mmol/l] (bliskie prawidłowemu)									
	12 tyg.	22 (9,7)	227	17 (7,5)	228	1,33 (0,69; 2,58)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	24 tyg.	26 (11,5)	227	20 (8,8)	228	1,35 (0,73; 2,49)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		65 (13,3)	487	41 (8,4)	488	1,68 (1,11; 2,54)	0,05 (0,01; 0,09)	NNH=20 (11; 100)	TAK
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		91 (12,7)	714	61 (8,5)	716	1,57 (1,11; 2,21)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	TAK
Stężenie cholesterolu frakcji LDL pomiędzy ≥130 mg/dl [3,36 mmol/l] a <160 mg/dl [4,14 mmol/l] (graniczne)									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	12 tyg.	29 (12,8)	227	13 (5,7)	228	2,42 (1,22; 4,79)	0,07 (0,02; 0,12)	NNH=14 (8; 50)	TAK
	24 tyg.	34 (15,0)	227	16 (7,0)	228	2,33 (1,25; 4,36)	0,08 (0,02; 0,14)	NNH=12 (7; 50)	TAK
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		107 (23,0)	465**	32 (6,6)	488	4,26 (2,80; 6,47)	0,16 (0,12; 0,21)	NNH=6 (4; 8)	TAK
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		141 (19,7)	692	48 (6,7)	716	3,30 (1,85; 5,92)	0,12 (0,04; 0,21)	NNH=8 (4; 25)	TAK
Stężenie cholesterolu frakcji LDL pomiędzy ≥160 mg/dl [4,14 mmol/l] a <190 mg/dl [4,91 mmol/l] (wysokie)									
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	12 tyg.	13 (5,7)	227	11 (4,8)	228	1,20 (0,53; 2,73)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	24 tyg.	28 (12,3)	227	15 (6,6)	228	2,00 (1,04; 3,85)	0,06 (0,004; 0,11)	NNH=16 (9; 250)	TAK
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		78 (16,8)	459	19 (3,9)	488	4,71 (2,80; 7,91)	0,12 (0,08; 0,16)	NNH=8 (6; 12)	TAK
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		106 (14,8)	714	34 (4,7)	716	3,14 (1,36; 7,28)	0,09 (0,03; 0,15)	NNH=11 (6; 33)	TAK
Stężenie cholesterolu frakcji LDL ≥190 mg/dl [4,91 mmol/l] (bardzo wysokie)									
	12 tyg.	8 (3,5)	227	4 (1,8)	228	2,05 (0,61; 6,89)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	24 tyg.	8 (3,5)	227	4 (1,8)	228	2,05 (0,61; 6,89)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)		41 (8,4)	487	9 (1,8)	488	4,89 (2,35; 10,18)	0,07 (0,04; 0,09)	NNH=14 (11; 25)	TAK
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		49 (6,9)	714	13 (1,8)	716	3,64 (1,61; 8,19)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
Obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL u chorych w grupie ryzyka									
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	12 tyg.	5 (2,7)	185**	9 (4,9)	185**	0,54 (0,18; 1,65)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	7 (3,7)	187**	12 (6,4)	187**	0,57 (0,22; 1,47)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
		13 (3,4)	382**	23 (5,0)	460**	0,67 (0,33; 1,34)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	20 (3,2)	569	35 (5,4)	647	0,63 (0,36; 1,11)	-0,02 (-0,04; 0,00)	n/d
Stężenie cholesterolu frakcji HDL pomiędzy ≥40 mg/dl [1,03 mmol/l] a <60 mg/dl [1,55 mmol/l] (prawidłowe)									
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	12 tyg.	4 (1,8)	227	16 (7,0)	228	0,24 (0,08; 0,72)	-0,05 (-0,09; -0,02)	NNH=20 (11; 50)	TAK
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	24 tyg.	8 (3,5)	227	24 (10,5)	228	0,31 (0,14; 0,71)	-0,07 (-0,12; -0,02)	NNH=14 (8; 50)	TAK
		24 (4,9)	487	43 (8,8)	488	0,54 (0,32; 0,90)	-0,04 (-0,07; -0,01)	NNH=25 (14; 100)	TAK
		<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	32 (4,5)	714	67 (9,4)	716	0,45 (0,29; 0,70)	-0,05 (-0,07; -0,02)	NNH=20 (14; 50)
Stężenie cholesterolu frakcji HDL <40 mg/dl [1,03 mmol/l] (niskie)									
<i>RA-BUILD</i> (Dougados 2017)	12 tyg.	5 (2,2)	227	9 (3,9)	228	0,55 (0,18; 1,66)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.	7 (3,1)	227	12 (5,3)	228	0,57 (0,22; 1,48)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		13 (2,7)	487	23 (4,7)	488	0,55 (0,28; 1,11)	-0,02 (-0,04; 0,003)	n/d	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>		20 (2,8)	714	35 (4,9)	716	0,56 (0,32; 0,98)	-0,02 (-0,04; -0,00)	n/d	NIE

*wartość p podana przez autorów publikacji

**jako N w badaniu podano populację objętą ryzykiem danego zdarzenia. Podane odsetki, u których wystąpiło zdarzenie uniemożliwiają przyjęcie jednej wartości N. W związku z tym przyjęto podejście konserwatywne i podano najmniejsze N w przypadku grupy BAR+csDMARD oraz największe N w przypadku grupy PLC+CSDMARD

^w publikacji podano 22%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^w publikacji podano 18%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

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

W badaniu *I4V-MC-JADA* istotne statystycznie różnice między porównywanymi grupami po 12. tygodniach terapii stwierdzono w przypadku zmiany liczby limfocytów, liczby płytek krwi, stężenia kreatyniny oraz zmiany stężenia cholesterolu frakcji LDL i HDL.

W związku z obserwowanymi zmianami parametrów w badaniu *RA-BEAM*, wyniki laboratoryjne uzyskane po 12. i 24. tygodniach leczenia również wskazywały na istotne statystycznie różnice między grupami. Dotyczyły one większości ocenianych parametrów z wyjątkiem stężenia hemoglobiny, liczby neutrofilii oraz liczby limfocytów.

Na podstawie uzyskanych danych dotyczących stężenia cholesterolu frakcji LDL i HDL we krwi w badaniu *RA-BEAM*, obliczono ich stosunek, który w 24. tygodniu badania wynosił 1,90 w grupie BAR+csDMARD oraz 1,91 w grupie PLC+csDMARD. Według danych literaturowych [Millan 2009] zalecane wartości wynoszą <3,0 dla mężczyzn oraz <2,5 dla kobiet, co oznacza, że w obu grupach stosunek frakcji LDL do HDL był prawidłowy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 57.
Zmiana wartości wyników badań laboratoryjnych względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		MD (95% CI)	IS
			Średnia* (SD)	N	Średnia* (SD)	N		
Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych								
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Zmiana stężenia hemoglobiny [g/dl]	-0,15 (0,80)	52	-0,14 (0,62)	98	-0,01 (-0,26; 0,24)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Zmiana stężenia hemoglobiny [mmol/l]	-0,15 (0,45 [^])	227	0,01 (0,45 [^])	228	-0,16 (-0,24; -0,08)	TAK p≤0,001**
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Zmiana stężenia hemoglobiny [g/dl]	-0,12 (0,60 [^])	227	0,05 (0,60 [^])	228	-0,17 (-0,28; -0,06)	TAK p≤0,01**
		Zmiana stężenia hemoglobiny [g/dl]	0,09 (1,10 [^])	487	0,09 (1,10 [^])	488	0,00 (-0,14; 0,14)	NIE
Zmiana liczby neutrofilii względem wartości początkowych								
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Zmiana liczby neutrofilii [10 ³ komórek/mm ³]	-0,30 (1,79)	52	-0,02 (1,51)	98	-0,28 (-0,85; 0,29)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			-0,76 (1,66 [^])	227	-0,15 (1,66 [^])	228	-0,61 (-0,92; -0,30)	TAK p≤0,001**
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.		-0,72 (1,96 [^])	227	-0,25 (2,26 [^])	228	-0,47 (-0,86; -0,08)	TAK p≤0,05**
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA-BUILD</i>	12 tyg.	Zmiana liczby neutrofilii [liczba komórek/mm ³]	-1 040 (1 986,13 [^])	487	-300 (2 209,07 [^])	488	-740,00 (-1003,69; -476,31)	TAK
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA- BUILD</i>	24 tyg.	Zmiana liczby neutrofilii [10 ³ komórek/mm ³]	n/d	279	n/d	326	-0,54 (-0,81; -0,27)	TAK
			n/d	714	n/d	716	-0,65 (-0,87; -0,44)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		MD (95% CI)	IS
			Średnia* (SD)	N	Średnia* (SD)	N		
Zmiana liczby limfocytów względem wartości początkowych								
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Zmiana liczby limfocytów [10 ³ komórek/mm ³]	0,06 (0,62)	52	-0,18 (0,60)	98	0,24 (0,03; 0,45)	TAK p<0,05 ^{^^}
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>			-0,05 (0,60 [^])	227	-0,01 (0,60 [^])	228	-0,04 (-0,15; 0,07)	NIE
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Zmiana liczby limfocytów [liczba komórek/mm ³]	-0,05 (0,75 [^])	227	0,06 (0,75 [^])	228	-0,11 (-0,25; 0,03)	NIE
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA-BUILD</i>	12 tyg.	Zmiana liczby limfocytów [10 ³ komórek/mm ³]	20 (662,04 [^])	487	-20 (662,72 [^])	488	40,00 (-43,15; 123,15)	NIE
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA- BUILD</i>	24 tyg.		n/d	279	n/d	326	0,09 (-0,19; 0,36)	NIE
			n/d	714	n/d	716	-0,02 (-0,17; 0,12)	NIE
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowych								
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Zmiana liczby płytek krwi [10 ³ komórek/mm ³]	31,1 (59,8)	52	9,6 (43,3)	98	21,50 (3,12; 39,88)	TAK p<0,05 ^{^^}
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		24 tyg.	Zmiana liczby płytek krwi [10 ⁹ /l]	24 (45,20 [^])	227	-1 (60,40 [^])	228	25,00 (15,20; 34,80)
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	Zmiana liczby płytek krwi [liczba komórek/mm ³]		27 (60,27 [^])	227	-1 (75,50 [^])	228	28,00 (15,45; 40,55)	TAK p≤0,001 ^{**}
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA-BUILD</i>	12 tyg.	Zmiana liczby płytek krwi [10 ³ komórek/mm ³]	9 000 (66 204,23 [^])	487	-8 000 (66 272,17 [^])	488	17 000,00 (8 684,58; 25 315,42)	TAK
			n/d	279	n/d	326	24,22 (15,58; 32,87)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		MD (95% CI)	IS
			Średnia* (SD)	N	Średnia* (SD)	N		
<i>Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD</i>	24 tyg.		n/d	714	n/d	716	21,45 (10,87; 32,04)	TAK
Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych								
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Zmiana aktywności AIAT [U/l]	7,5 (33,8)	52	3,5 (20,7)	98	4,00 (-6,06; 14,06)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Zmiana aktywności AIAT [U/l]	3,0 (12,05 [^])	227	-1,1 (12,08 [^])	228	4,10 (1,88; 6,32)	TAK p≤0,001**
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Zmiana aktywności AIAT [U/l]	4,3 (12,05 [^])	227	-1,0 (13,59 [^])	228	5,30 (2,94; 7,66)	TAK p≤0,001**
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zmiana aktywności AIAT [U/l]	5,9 (19,86 [^])	487	1,0 (22,09 [^])	488	4,90 (2,26; 7,54)	TAK
Zmiana stężenia kreatyniny względem wartości początkowych								
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Zmiana stężenia kreatyniny [mg/dl]	0,11 (0,36)	52	0,01 (0,08)	98	0,10 (0,001; 0,20)	TAK p<0,05 [^]
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Zmiana stężenia kreatyniny [μmol/l]	5,1 (9,04 [^])	227	1,0 (9,06 [^])	228	4,10 (2,44; 5,76)	TAK p≤0,001**
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Zmiana stężenia kreatyniny [mg/dl]	5,5 (9,04 [^])	227	1,8 (10,57 [^])	228	3,70 (1,89; 5,51)	TAK p≤0,001**
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zmiana stężenia kreatyniny [mg/dl]	0,071 (0,11 [^])	487	0,011 (0,13 [^])	488	0,06 (0,04; 0,08)	TAK
Zmiana aktywności CPK względem wartości początkowych								
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Zmiana aktywności CPK [U/l]	49 (96)	52	17 (307)	98	32,00 (-34,15; 98,15)	NIE
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>		Zmiana aktywności CPK [U/l]	64 (75,33 [^])	227	-7 (75,50 [^])	228	71,00 (57,14; 84,86)	TAK p≤0,001**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		MD (95% CI)	IS
			Średnia* (SD)	N	Średnia* (SD)	N		
	24 tyg.		78 (195,86 [^])	227	-2 (226,50 [^])	228	80,00 (41,10; 118,90)	TAK p≤0,001**
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Zmiana aktywności CPK [U/l]	54 (66,20 [^])	487	5 (88,36 [^])	488	49,00 (39,20; 58,80)	TAK
<i>Metaanaliza badań I4V-MC-JADA i RA-BUILD</i>	12 tyg.	Zmiana aktywności CPK [U/l]	n/d	279	n/d	326	69,36 (55,80; 82,92)	TAK
Zmiana stężenia cholesterolu frakcji LDL względem wartości początkowych								
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Zmiana stężenia cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	9,5 (30,3)	52	-4,7 (25,1)	98	14,20 (4,58; 23,82)	TAK p<0,01 [^]
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	24 tyg.	Zmiana stężenia cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	0,22 (0,60 [^])	227	0,01 (0,60 [^])	228	0,21 (0,10; 0,32)	TAK p≤0,001**
			0,24 (0,75 [^])	227	0,02 (0,75 [^])	228	0,22 (0,08; 0,36)	TAK p≤0,01**
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>	24 tyg.	Zmiana stężenia cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	16 (22,07 [^])	487	-3 (22,09 [^])	488	19,00 (16,23; 21,77)	TAK
Zmiana stężenia cholesterolu frakcji HDL względem wartości początkowych								
<i>I4V-MC-JADA (Keystone 2015)</i>	12 tyg.	Zmiana stężenia cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	7,3 (12,9)	52	0,7 (8,5)	98	6,60 (2,71; 10,49)	TAK p<0,001 [^]
<i>RA-BUILD (Dougados 2017)</i>	24 tyg.	Zmiana stężenia cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	0,21 (0,30 [^])	227	0,01 (0,30 [^])	228	0,20 (0,14; 0,26)	TAK p≤0,001**
			0,20 (0,30 [^])	227	0,01 (0,30 [^])	228	0,19 (0,13; 0,25)	TAK p≤0,001**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		MD (95% CI)	IS
			Średnia* (SD)	N	Średnia* (SD)	N		
<i>RA-BEAM (Taylor 2017)</i>		Zmiana stężenia cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	9,5 (13,24 [^])	487	-0,1 (13,25 [^])	488	9,60 (7,94; 11,26)	TAK

*wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

**p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji, wykonano analizę kowariancji

[^]wartości SD przeliczone na podstawie podanych w publikacji wartości SE

^{^^} p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji, wartości p otrzymane za pomocą dwustronnego testu t, porównującego BAR z PLC

W związku z obserwowanymi zmianami parametrów w badaniu *RA-BEAM*, wyniki laboratoryjne uzyskane po 12. i 24. tygodniach leczenia również wskazywały na istotne statystycznie różnice między grupami. Dotyczyły one większości ocenianych parametrów.

Tabela poniżej zawiera dane szczegółowe.

Tabela 58.
Wyniki badań laboratoryjnych

Badanie	OBS	BAR+CSDMARD		PLC+CSDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Stężenie hemoglobiny [g/dl]							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	12,5 (1,3)	487	12,5 (1,4)	488	0,00 (-0,17; 0,17)	NIE
	24 tyg.	12,7 (1,3)	487	12,7 (1,5)	488	0,00 (-0,18; 0,18)	NIE
Liczba neutrofilii [10³ komórek/μl]							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	5,1 (2,2)	487	5,6 (2,0)	488	-0,50 (-0,76; -0,24)	TAK
	24 tyg.	5,0 (2,0)	487	5,6 (2,1)	488	-0,60 (-0,86; -0,34)	TAK
Liczba limfocytów [10³ komórek/μl]							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	1,9 (0,8)	487	1,8 (0,7)	488	0,10 (0,01; 0,19)	TAK
	24 tyg.	1,8 (0,7)	487	1,8 (0,8)	488	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE
Liczba płytek krwi [10³ komórek/μl]							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	313 (84)	487	295 (82)	488	18,00 (7,58; 28,42)	TAK
	24 tyg.	309 (82)	487	283 (79)	488	26,00 (15,89; 36,11)	TAK
Aktywność AIAT [IU/l]							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	24,9 (15,9)	487	21,6 (21,7)	488	3,30 (0,91; 5,69)	TAK
	24 tyg.	26,1 (18,6)	487	21,0 (17,8)	488	5,10 (2,81; 7,39)	TAK
Stężenie kreatyniny [mg/dl]							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	0,709 (0,176)	487	0,672 (0,216)	488	0,04 (0,01; 0,06)	TAK
	24 tyg.	0,719 (0,181)	487	0,661 (0,174)	488	0,06 (0,04; 0,08)	TAK
Aktywność CPK [IU/l]							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	122 (81)	487	71 (55)	488	51,00 (42,31; 59,69)	TAK
	24 tyg.	125 (70)	487	75 (49)	488	50,00 (42,41; 57,59)	TAK
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	132 (38)	487	115 (34)	488	17,00 (12,47; 21,53)	TAK
	24 tyg.	132 (38)	487	115 (33)	488	17,00 (12,53; 21,47)	TAK
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]							
<i>RA-BEAM</i> (Taylor 2017)	12 tyg.	70,0 (19,8)	487	60,9 (17,2)	488	9,10 (6,77; 11,43)	TAK
	24 tyg.	69,6 (19,5)	487	60,3 (16,4)	488	9,30 (7,04; 11,56)	TAK

3.13. Ocena skuteczności BAR względem PLC w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia

Skuteczność baricycynibu względem placebo w populacji chorych na RZS w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia Programu lekowego B.33 została oceniona na podstawie badania *RA-BEACON* (publikacje *Genovese 2016*, *Smolen 2016*, *Genovese 2018*) w zakresie następujących punktów końcowych:

- ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby:
 - ocena w skalach SDAI, CDAI, DAS28;
 - odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR;
 - ocena zmiany średnich wartości wskaźników ostrej fazy (CRP i OB);
 - ocena aktywności choroby w wizualnej skali analogowej VAS, przez badacza lub chorego;
 - ocena obrzęknięcia i bolesności stawów;
- ocena natężenia bólu przez chorego;
- ocena porannej sztywności stawów:
 - czas trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego (wskaźnik MJS);
- ocena jakości życia:
 - ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI;
 - ocena nasilenia zmęczenia;
 - ocena funkcjonalna chorych wg wskaźnika FACIT-F;
 - ocena produktywności i aktywności chorych wg kwestionariusza WPAI-RA;
 - ocena jakości życia wg formularza SF-36 oraz EQ-5D-5L.

W badaniu *RA-BEACON* brali udział chorzy na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby, u których odnotowano niepowodzenie leczenia jednym lub więcej inhibitorem TNF-alfa i/lub innym biologicznym lekiem z grupy DMARDs. Maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było wykonanie porównania BAR z PLC wynosił 24 tygodnie.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Odpowiedź na leczenie

3.13.1.1. Remisja aktywności choroby

W zależności od rodzaju zastosowanej skali DAS28, po 12 tygodniach leczenia, remisję stwierdzono u 15,8% (uwzględniając poziom CRP) i 6,2% (uwzględniając poziom OB) chorych leczonych BAR oraz odpowiednio u 4% (uwzględniając poziom CRP) i 1,1% (uwzględniając poziom OB) chorych w grupie PLC. Po 24 tygodniach terapii odsetki te wynosiły odpowiednio 22% i 9% w grupie BAR, a w grupie PLC 6,3% i 2,8%, odpowiednio dla DAS28-CRP i DAS28-OB. W przypadku obu punktów czasowych oraz zastosowanej skali remisja aktywności RZS występowała **istotnie statystycznie** częściej w grupie BAR niż w grupie kontrolnej.

Ponadto po 12 tygodniach remisję RZS stwierdzono u 5,1% chorych wg skali SDAI i u 6,2% chorych wg skali CDAI w grupie BAR oraz u 2,3% chorych zarówno w skali SDAI, jak i CDAI, w grupie chorych stosujących PLC. Po 12 tygodniach leczenia remisja aktywności RZS nie różniła się istotnie statystycznie między grupami. **Istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupami na korzyść BAR były natomiast widoczne po dłuższym okresie obserwacji – po 24 tygodniach remisja w skali SDAI została odnotowana u 9% chorych z grupy badanej oraz u 2,3% chorych z grupy kontrolnej, a w skali CDAI odpowiednio u 9% (grupa badana) i ok. 3% chorych (grupa kontrolna).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.
Częstość uzyskania remisji aktywności choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BAR+ csDMARD		PLC+ csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n** (%)	N	n** (%)	N				
Wynik w skali DAS28-CRP <2,6 pkt										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	28 (15,8)	177	7 (4,0)	176	4,54 (1,93; 10,69)	0,12 (0,06; 0,18)	9 (6; 17)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		39 (22,0)	177	11 (6,3)	176	4,24 (2,09; 8,59)	0,16 (0,09; 0,23)	7 (5; 12)	TAK p≤0,001*
Wynik w skali SDAI ≤3,3 pkt										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	9 (5,1)	177	4 (2,3)	176	2,30 (0,70; 7,62)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
	24 tyg.		16 (9,0)	177	4 (2,3)	176	4,27 (1,40; 13,05)	0,07 (0,02; 0,12)	15 (9; 50)	TAK p≤0,01*
Wynik w skali CDAI ≤2,8 pkt										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	11 (6,2)	177	4 (2,3)	176	2,85 (0,89; 9,13)	0,04 (-0,002; 0,08)	n/d	NIE
	24 tyg.		16 (9,0)	177	5 (2,8)	176	3,40 (1,22; 9,49)	0,06 (0,01; 0,11)	17 (10; 100)	TAK p≤0,05*
Wynik w skali DAS28-OB <2,6 pkt										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	11 (6,2)	177	2 (1,1)	176	5,77 (1,26; 26,40)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (12; 100)	TAK p≤0,05*
	24 tyg.		16 (9,0)	177	5 (2,8)	176	3,40 (1,22; 9,49)	0,06 (0,01; 0,11)	17 (10; 100)	TAK p≤0,05*

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**liczbę n obliczono samodzielnie na podstawie podanych przez autorów odsetków, gdy niemożliwe było dokładne określenie liczby n chorych w przypadku pozytywnego punktu końcowego wartość n w grupie dla komparatora odsetek zawyżano, a w grupie interwencji badanej zaniżano. W przypadku negatywnego punktu końcowego postępowano odwrotnie. Zachowano w ten sposób podejście konserwatywne

3.13.1.2. Niska aktywność choroby

Oceniano również częstość uzyskania niskiej aktywności choroby. Jak wynika z przeprowadzonej analizy statystycznej, zarówno w 12. jak i 24. tygodniu badania, różnice między grupami wskazywały na **istotną statystycznie** przewagę BAR względem PLC. W zależności od skali, w grupie BAR odsetek chorych z niską aktywnością choroby w 12 i 24 tygodniu leczenia wyniósł odpowiednio 31,1% i 32,8% wg skali DAS28-CRP, 28,2% i 31,1% wg skali SDAI oraz 28,2%²⁰ i 31,1% wg skali CDAI. W grupie PLC, odsetek chorych z niską aktywnością choroby wyniósł 9,1% i 10,8% wg skali DAS28-CRP, 9,1% i 14,2% wg skali SDAI oraz 10,8% i 14,8% wg skali CDAI, odpowiednio w 12 i 24 tygodniu leczenia. W populacji ogólnej badania *RA-BEACON*, jedynie ocena w skali DAS28-OB wskazywała na niższe odsetki chorych z niską aktywnością choroby wynoszące 11,9% vs 4,0% oraz 16,9% vs 6,8% odpowiednio w 12 i 24 tygodniu, jednak różnica między grupami nadal wskazywała na **istotną statystycznie** przewagę BAR względem PLC.

Przedstawiono również częstość uzyskania niskiej aktywności choroby mierzoną w skali CDAI z uwzględnieniem podziału na podgrupy względem danych demograficznych oraz wcześniejszego leczenia. Stwierdzono, że różnice między grupami wskazywały na istotną statystycznie przewagę BAR względem PLC zarówno po 12, jak i 24 tygodniach leczenia w przypadku większości podgrup chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

²⁰ odsetek chorych przedstawiony w publikacji *Genovese 2016*. W publikacji *Genovese 2018* podano odsetek 27,7%, nie jest znana przyczyna rozbieżności pomiędzy publikacjami

Tabela 60.
Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n** (%)	N	n** (%)	N				
Wynik w skali DAS28-CRP ≤3,2 pkt											
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem		55 (31,1)	177	16 (9,1)	176	4,51 (2,46; 8,25)	0,22 (0,14; 0,30)	NNT=5 (4; 8)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.			58 (32,8)	177	19 (10,8)	176	4,03 (2,28; 7,12)	0,22 (0,14; 0,30)	NNT=5 (4; 8)	TAK p≤0,001*
Wynik w skali SDAI ≤11 pkt											
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem		50 (28,2)	177	16 (9,1)	176	3,94 (2,14; 7,24)	0,19 (0,11; 0,27)	NNT=6 (4; 10)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.			55 (31,1)	177	25 (14,2)	176	2,72 (1,60; 4,62)	0,17 (0,08; 0,25)	NNT=6 (4; 13)	TAK p≤0,001*
Wynik w skali CDAI ≤10 pkt											
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem		50 (28,2)	177	19 (10,8)	176	3,25 (1,83; 5,80)	0,17 (0,09; 0,26)	NNT=6 (4; 12)	TAK p≤0,001*
RA-BEACON (Genovese 2018)				49 (27,7)	177	19 (10,8)	176	3,16 (1,77; 5,64)	0,17 (0,09; 0,25)	NNT=6 (4; 12)	TAK
		Wiek	<65 r.ż.	32 (23,5)	136	16 (11,8)	136	2,31 (1,20; 4,44)	0,12 (0,03; 0,21)	NNT=9 (5; 34)	TAK
			≥65 r.ż.	17 (41,5)	41	3 (7,5)	40	8,74 (2,31; 33,05)	0,34 (0,17; 0,51)	NNT=3 (2; 6)	TAK
		Masa ciała	≤ mediana	32 (35,2)	91	9 (10,2)	88	4,76 (2,11; 10,73)	0,25 (0,13; 0,37)	NNT=4 (3; 8)	TAK
> mediana	17 (19,8)		86	10 (11,4)	88	1,92 (0,83; 4,48)	0,08 (-0,02; 0,19)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n** (%)	N	n** (%)	N				
		Region geograficzny	Europa	15 (28,3)	53	4 (7,7)	52	4,74 (1,45; 15,45)	0,21 (0,06; 0,35)	NNT=5 (3; 17)	TAK
			USA i Kanada	18 (23,1)	78	8 (10,3)	78	2,63 (1,07; 6,47)	0,13 (0,01; 0,24)	NNT=8 (5; 100)	TAK
			Inne regiony	16 (34,8)	46	7 (15,2)	46	2,97 (1,08; 8,14)	0,20 (0,02; 0,37)	NNT=5 (3; 50)	TAK
		Czas trwania choroby	<10 lat	17 (19,1)	89	11 (12,5)	88	1,65 (0,73; 3,77)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	NIE
			≥10 lat	32 (36,4)	88	8 (9,1)	88	5,71 (2,45; 13,32)	0,27 (0,16; 0,39)	NNT=4 (3; 7)	TAK
		Status serologiczny	Dodatni RF lub ACPA	43 (31,4)	137	14 (10,1)	139	4,08 (2,11; 7,90)	0,21 (0,12; 0,31)	NNT=5 (4; 9)	TAK
			Ujemny RF i ACPA	6 (15,0)	40	5 (13,5)	37	1,13 (0,31; 4,07)	0,01 (-0,14; 0,17)	n/d	NIE
			Dodatni RF i ACPA	36 (32,7)	110	12 (10,3)	116	4,22 (2,06; 8,65)	0,22 (0,12; 0,33)	NNT=5 (4; 9)	TAK
			Dodatni RF i ujemny ACPA	7 (38,9)	18	1 (7,7)	13	7,64 (0,81; 72,40)	0,31 (0,04; 0,58)	NNT=4 (2; 25)	TAK
			Ujemny RF i dodatni ACPA	0 (0,0)	9	1 (11,1)	9	0,14 (0,003; 6,82)	-0,11 (-0,37; 0,15)	n/d	NIE
		Wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów	Tak	26 (27,1)	96	16 (13,8)	116	2,32 (1,16; 4,65)	0,13 (0,02; 0,24)	NNT=8 (5; 50)	TAK
			Nie	23 (28,4)	81	3 (5,0)	60	7,53 (2,14; 26,49)	0,23 (0,12; 0,35)	NNT=5 (3; 9)	TAK
			<3	40 (30,3)	132	18 (14,0)	129	2,68 (1,44; 4,99)	0,16 (0,06; 0,26)	NNT=7 (4; 17)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n** (%)	N	n** (%)	N				
		Liczba wcześniej stosowanych bDMARDs	≥3	9 (20,0)	45	1 (2,1)	47	11,50 (1,39; 95,00)	0,18 (0,05; 0,30)	NNT=6 (4; 20)	TAK
		Liczba wcześniej stosowanych inhibitorów TNF-alfa	1	34 (32,7)	104	16 (15,4)	104	2,67 (1,36; 5,23)	0,17 (0,06; 0,29)	NNT=6 (4; 17)	TAK
			≥2	14 (20,0)	70	3 (4,3)	69	5,50 (1,50; 20,12)	0,16 (0,05; 0,26)	NNT=7 (4; 20)	TAK
		Liczba wcześniej stosowanych bDMARDs innych niż inhibitory TNF-alfa	0	30 (31,3)	96	13 (13,1)	99	3,01 (1,46; 6,21)	0,18 (0,07; 0,30)	NNT=6 (4; 15)	TAK
			≥1	18 (23,1)	78	6 (8,1)	74	3,40 (1,27; 9,12)	0,15 (0,04; 0,26)	NNT=7 (4; 25)	TAK
		Liczba wcześniej stosowanych inhibitorów TNF-alfa u chorych nieleczonych uprzednio bDMARD innymi niż inhibitory TNF-alfa	1	24 (38,1)	63	11 (15,9)	69	3,24 (1,43; 7,37)	0,22 (0,07; 0,37)	NNT=5 (3; 15)	TAK
			≥2	6 (18,2)	33	2 (6,7)	30	3,11 (0,58; 16,78)	0,12 (-0,04; 0,27)	n/d	NIE
		Leczenie ETA	Tak	27 (27,0)	100	9 (8,4)	107	4,03 (1,79; 9,08)	0,19 (0,08; 0,29)	NNT=6 (4; 13)	TAK
			Nie	22 (28,6)	77	10 (14,5)	69	2,36 (1,03; 5,43)	0,14 (0,01; 0,27)	NNT=8 (4; 100)	TAK
		Leczenie ADA	Tak	14 (19,7)	71	5 (6,4)	78	3,59 (1,22; 10,54)	0,13 (0,03; 0,24)	NNT=8 (5; 34)	TAK
			Nie	35 (33,0)	106	14 (14,3)	98	2,96 (1,48; 5,93)	0,19 (0,07; 0,30)	NNT=6 (4; 15)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n** (%)	N	n** (%)	N				
		Region geograficzny	Europa	19 (35,8)	53	5 (9,6)	52	5,25 (1,78; 15,46)	0,26 (0,11; 0,41)	NNT=4 (3; 10)	TAK
			USA i Kanada	20 (25,6)	78	13 (16,7)	78	1,72 (0,79; 3,77)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE
			Inne regiony	16 (34,8)	46	9 (19,6)	46	2,19 (0,85; 5,66)	0,15 (-0,03; 0,33)	n/d	NIE
		Czas trwania choroby	<10 lat	22 (24,7)	89	18 (20,5)	88	1,28 (0,63; 2,59)	0,04 (-0,08; 0,17)	n/d	NIE
			≥10 lat	33 (37,5)	88	9 (10,2)	88	5,27 (2,33; 11,88)	0,27 (0,15; 0,39)	NNT=4 (3; 7)	TAK
		Status serologiczny	Dodatni RF lub ACPA	47 (34,3)	137	20 (14,4)	139	3,11 (1,72; 5,61)	0,20 (0,10; 0,30)	NNT=5 (4; 10)	TAK
			Ujemny RF i ACPA	8 (20,0)	40	7 (18,9)	37	1,07 (0,35; 3,32)	0,01 (-0,17; 0,19)	n/d	NIE
			Dodatni RF i ACPA	42 (38,2)	110	15 (12,9)	116	4,16 (2,14; 8,09)	0,25 (0,14; 0,36)	NNT=4 (3; 8)	TAK
			Dodatni RF i ujemny ACPA	5 (27,8)	18	2 (15,4)	13	2,12 (0,34; 13,13)	0,12 (-0,16; 0,41)	n/d	NIE
			Ujemny RF i dodatni ACPA	0 (0,0)	9	3 (33,3)	9	0,10 (0,01; 1,15)	-0,33 (-0,66; -0,01)	NNH=3 (1; 100)	TAK
		Wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów	Tak	29 (30,2)	96	18 (15,5)	116	2,36 (1,21; 4,58)	0,15 (0,03; 0,26)	NNT=7 (4; 34)	TAK
			Nie	26 (32,1)	81	9 (15,0)	60	2,68 (1,15; 6,26)	0,17 (0,03; 0,31)	NNT=6 (4; 34)	TAK
		Liczba wcześniej stosowanych bDMARDs	<3	44 (33,3)	132	24 (18,6)	129	2,19 (1,23; 3,88)	0,15 (0,04; 0,25)	NNT=7 (4; 25)	TAK
			≥3	11 (24,4)	45	3 (6,4)	47	4,75 (1,23; 18,35)	0,18 (0,04; 0,32)	NNT=6 (4; 25)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n** (%)	N	n** (%)	N				
		Liczba wcześniej stosowanych inhibitorów TNF-alfa	1	38 (36,5)	104	19 (18,3)	104	2,58 (1,36; 4,87)	0,18 (0,06; 0,30)	NNT=6 (4; 17)	TAK
			≥2	17 (24,3)	70	7 (10,1)	69	2,84 (1,09; 7,37)	0,14 (0,02; 0,26)	NNT=8 (4; 50)	TAK
		Liczba wcześniej stosowanych bDMARDs innych niż inhibitory TNF-alfa	0	39 (40,6)	96	16 (16,2)	99	3,55 (1,81; 6,95)	0,24 (0,12; 0,37)	NNT=5 (3; 9)	TAK
			≥1	16 (20,5)	78	10 (13,5)	74	1,65 (0,70; 3,92)	0,07 (-0,05; 0,19)	n/d	NIE
		Liczba wcześniej stosowanych inhibitorów TNF-alfa u chorych nieleczonych uprzednio bDMARD innymi niż inhibitory TNF-alfa	1	31 (49,2)	63	12 (17,4)	69	4,60 (2,08; 10,19)	0,32 (0,17; 0,47)	NNT=4 (3; 6)	TAK
			≥2	8 (24,2)	33	4 (13,3)	30	2,08 (0,56; 7,79)	0,11 (-0,08; 0,30)	n/d	NIE
		Leczenie ETA	Tak	27 (27,0)	100	16 (15,0)	107	2,10 (1,05; 4,20)	0,12 (0,01; 0,23)	NNT=9 (5; 100)	TAK
			Nie	28 (36,4)	77	11 (15,9)	69	3,01 (1,36; 6,67)	0,20 (0,07; 0,34)	NNT=5 (3; 15)	TAK
		Leczenie ADA	Tak	22 (31,0)	71	6 (7,7)	78	5,39 (2,04; 14,25)	0,23 (0,11; 0,36)	NNT=5 (3; 10)	TAK
			Nie	33 (31,1)	106	21 (21,4)	98	1,66 (0,88; 3,12)	0,10 (-0,02; 0,22)	n/d	NIE
		Leczenie INF	Tak	19 (33,9)	56	7 (15,9)	44	2,71 (1,02; 7,23)	0,18 (0,02; 0,34)	NNT=6 (3; 50)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n** (%)	N	n** (%)	N				
		Wcześniej stosowane bDMARD inne niż inhibitory TNF-alfa	Nie	36 (29,8)	121	20 (15,2)	132	2,37 (1,28; 4,39)	0,15 (0,04; 0,25)	NNT=7 (4; 25)	TAK
			TCZ	5 (16,7)	30	3 (8,3)	36	2,20 (0,48; 10,09)	0,08 (-0,08; 0,24)	n/d	NIE
			RTX	8 (23,5)	34	2 (8,7)	23	3,23 (0,62; 16,87)	0,15 (-0,03; 0,33)	n/d	NIE
			ABA	7 (19,4)	36	5 (13,5)	37	1,54 (0,44; 5,41)	0,06 (-0,11; 0,23)	n/d	NIE
		Początkowy wynik CDAI	1. tercyl	23 (39,0)	59	16 (26,2)	61	1,80 (0,83; 3,90)	0,13 (-0,04; 0,29)	n/d	NIE
			2. tercyl	19 (29,7)	64	8 (13,3)	60	2,74 (1,10; 6,87)	0,16 (0,02; 0,30)	NNT=7 (4; 50)	TAK
			3. tercyl	12 (24,0)	50	3 (5,8)	52	5,16 (1,36; 19,58)	0,18 (0,05; 0,32)	NNT=6 (4; 20)	TAK
Wynik w skali DAS28-OB ≤3,2 pkt											
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem		21 (11,9)	177	7 (4,0)	176	3,25 (1,34; 7,86)	0,08 (0,02; 0,13)	NNT=13 (8; 50)	TAK p≤0,01*
	24 tyg.			30 (16,9)	177	12 (6,8)	176	2,79 (1,38; 5,65)	0,10 (0,03; 0,17)	NNT=10 (6; 34)	TAK p≤0,01*

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**liczbę n chorych obliczono samodzielnie na podstawie podanych przez autorów odsetków. Gdy niemożliwe było dokładne określenie liczby n chorych w przypadku pozytywnego punktu końcowego wartość n w grupie dla komparatora odsetek zawyżano, a w grupie interwencji badanej zaniżano. W przypadku negatywnego punktu końcowego postępowano odwrotnie. Zachowano w ten sposób podejście konserwatywne

3.13.1.3. Zmiana aktywności choroby

Analiza zmian aktywności choroby względem wartości początkowych w skalach DAS28-CRP, DAS28-OB, SDAI oraz CDAI wykazała **znamiennie statystycznie** większe zmniejszenie aktywności choroby u chorych leczonych BAR w porównaniu z PLC. Różnice te obserwowano już po 12 tygodniach leczenia. Efekt terapeutyczny baricytynibu utrzymywał się również po 24 tygodniach terapii.

Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych w skali DAS28 u chorych leczonych BAR, w przeciwieństwie do chorych otrzymujących PLC, była **istotna klinicznie**.

W poniższej tabeli zaprezentowano poszczególne wyniki.

Tabela 61.
Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w skali DAS28-CRP względem wartości początkowych								
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	-1,83 [^] (b/d)**	177	-0,84 [^] (b/d)**	176	-0,99 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		-1,81 [^] (b/d)**	177	-0,82 [^] (b/d)**	176	-1,00 (b/d)	TAK p≤0,001*
RA-BEACON (EMA 2016)	12 tyg.		-1,79 (1,46 ^s)***	177	-0,83 (1,46 ^s)***	176	-0,96 (-1,26; -0,66)	TAK
Zmiana w skali SDAI względem wartości początkowych								
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	-21,35 [^] (b/d)**	177	-11,25 [^] (b/d)**	176	-10,10 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		-20,17 [^] (b/d)**	177	-10,58 [^] (b/d)**	176	-9,59 (b/d)	TAK p≤0,001*
Zmiana w skali CDAI względem wartości początkowych								
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	-20,47 [^] (b/d)**	177	-11,35 [^] (b/d)**	176	-9,12 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		-19,53 [^] (b/d)**	177	-11,04 [^] (b/d)**	176	-8,49 (b/d)	TAK p≤0,001*
Zmiana w skali DAS28-OB względem wartości początkowych								
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	-1,74 [^] (b/d)**	177	-0,85 [^] (b/d)**	176	-0,89 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		-1,71 [^] (b/d)**	177	-0,88 [^] (b/d)**	176	-0,83 (b/d)	TAK p≤0,001*

*p-wartość podana przez autorów publikacji Genovese 2016

**wartości odczytane z wykresu

***w wynikach zastosowano zmodyfikowaną metodę ekstrapolacji danych początkowych (mBOCF, ang. *modified baseline observation carried forward*)

§wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie wartości SE podanego przez autorów publikacji

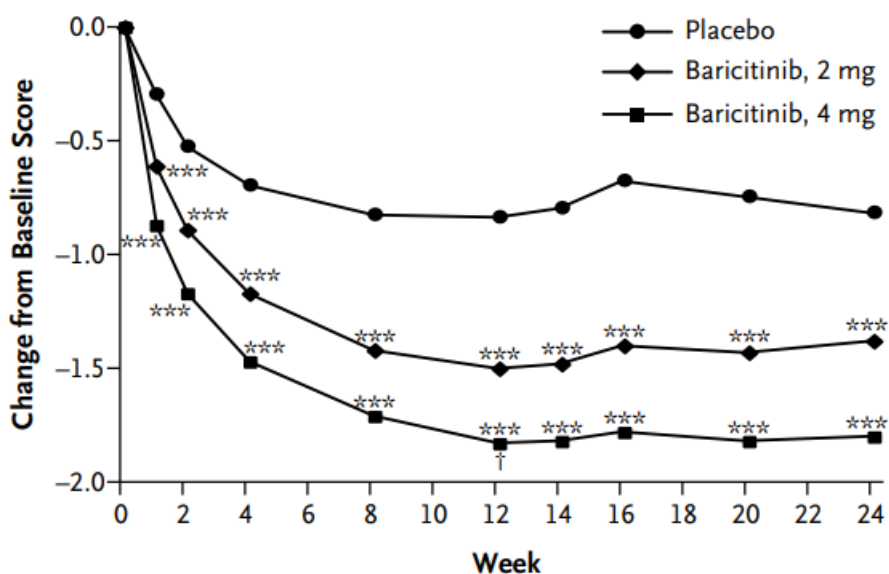
^zmodyfikowana analiza z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (mLOCF, ang. *modified last observation carried forward*)

W badaniu *RA-BEACON*, podobnie jak w badaniu *RA-BEAM*, zmniejszenie aktywności choroby w skali DAS28-CRP u chorych leczonych BAR obserwowano bardzo szybko po rozpoczęciu terapii – już po około 2 tygodniach. Efekt terapeutyczny utrzymywał się w czasie. W grupie kontrolnej natomiast zmiany aktywności choroby postępowały wolniej oraz nie były tak duże, jak w grupie chorych leczonych BAR.

Poniższy wykres prezentuje szczegółowe dane.

Rysunek 6.

Zmiana aktywności choroby w skali DAS28-CRP względem wartości początkowych



Źródło: publikacja *Genovese 2016*

3.13.1.4. Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR

Na podstawie analizy kryteriów ACR20, ACR50 oraz ACR70 w 12. i 24. tygodniu trwania badania, we wszystkich analizowanych punktach czasowych w populacji ogólnej odpowiedź na leczenie raportowano **istotnie statystycznie** częściej w grupie chorych otrzymujących BAR niż PLC.

Odpowiedź na leczenie wg ACR20 w 12. tygodniu uzyskało ok. 55% chorych w grupie badanej oraz ok. 27% chorych w grupie kontrolnej. Natomiast częstość występowania odpowiedzi wg ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach terapii wynosiła odpowiednio ok. 28% i ok. 11% w grupie BAR oraz ok. 8% i ok. 2% w grupie PLC. Odpowiedź na leczenie wg ACR20 w 24. tygodniu uzyskało ok. 46% chorych w grupie badanej oraz ok. 27% chorych w grupie kontrolnej. Natomiast częstość występowania odpowiedzi wg ACR50 i ACR70 po 24 tygodniach terapii wynosiła odpowiednio ok. 29% i ok. 17% w grupie BAR oraz ok. 13% i ok. 3% w grupie PLC.

Dodatkowo częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20 po 12 i 24 tygodniach oceniano także w podgrupach chorych z uwzględnieniem charakterystyki chorych z początku badania. W przypadku większości podgrup chorych różnice między grupami wskazywały na **istotną statystycznie** przewagę BAR nad PLC. Po 12 tygodniach terapii w przypadku podgrupy chorych pochodzących z innych regionów geograficznych niż Europa, USA i Kanada, chorych z określonym statusem serologicznym (tj. z ujemnym wynikiem testu na obecność RF i ACPA, dodatnim wynikiem na obecność RF i ujemnym na obecność ACPA oraz ujemnym wynikiem testu na obecność RF i dodatnim na obecność ACPA) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami, jednak numerycznie więcej chorych odpowiedziało na leczenie w grupie interwencji badanej niż w grupie kontrolnej. W przypadku większości podgrup chorych **istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupami świadczące o przewadze BAR nad PLC utrzymywały się również po 24 tygodniach terapii.

Mając na uwadze wcześniejsze leczenie chorych, po 12 tygodniach terapii w przypadku większości podgrup chorych odnotowano **istotnie statystycznie** większą częstość występowania odpowiedzi na leczenie w grupie BAR niż w grupie PLC. W przypadku podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma inhibitorami TNF-alfa, chorych leczonych wcześniej abataceptem oraz chorych stosujących rytuksymab przed włączeniem do badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (w przypadku podgrupy chorych leczonych wcześniej ABA wynik na granicy istotności statystycznej), jednak wyniki wskazują na numeryczną przewagę terapii baricytynibem. W większości przypadków **istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupami na korzyść BAR odnotowano również po 24 tygodniach leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 62.
Częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów ACR

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Odpowiedź na leczenie wg ACR20												
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem		98 (55,4)	177	48 (27,3)	176	3,31 (2,12; 5,16)	0,28 (0,18; 0,38)	NNT=4 (3; 6)	TAK p≤0,001*	
RA-BEACON (Genovese 2018)				Wiek		<65 r.ż.	70 (51,5)	136	38 (27,9)	136	2,74 (1,65; 4,52)	0,24 (0,12; 0,35)
		≥65 r.ż.	28 (68,3)			41	10 (25,0)	40	6,46 (2,44; 17,08)	0,43 (0,24; 0,63)	NNT=3 (2; 5)	TAK
		Masa ciała		≤ mediana	56 (61,5)	91	22 (25,0)	88	4,80 (2,53; 9,11)	0,37 (0,23; 0,50)	NNT=3 (2; 5)	TAK
				> mediana	42 (48,8)	86	26 (29,5)	88	2,28 (1,22; 4,25)	0,19 (0,05; 0,34)	NNT=6 (3; 20)	TAK
		Region geograficzny		Europa	33 (62,3)	53	8 (15,4)	52	9,07 (3,56; 23,14)	0,47 (0,31; 0,63)	NNT=3 (2; 4)	TAK
				USA i Kanada	39 (50,0)	78	23 (29,5)	78	2,39 (1,24; 4,62)	0,21 (0,05; 0,36)	NNT=5 (3; 20)	TAK
				Inne regiony	26 (56,5)	46	17 (37,0)	46	2,22 (0,96; 5,11)	0,20 (-0,004; 0,40)	n/d	NIE
		Czas trwania choroby	<10 lat	46 (51,7)	89	26 (29,5)	88	2,55 (1,37; 4,74)	0,22 (0,08; 0,36)	NNT=5 (3; 13)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			≥10 lat	52 (59,1)	88	22 (25,0)	88	4,33 (2,28; 8,24)	0,34 (0,20; 0,48)	NNT=3 (3; 5)	TAK
		Status serologiczny	Dodatni RF lub ACPA ^{^^}	76 (55,5)	137	37 (26,6)	139	3,43 (2,07; 5,69)	0,29 (0,18; 0,40)	NNT=4 (3; 6)	TAK
			Ujemny RF i ACPA [^]	22 (55,0)	40	11 (29,7)	37	2,89 (1,13; 7,40)	0,25 (0,04; 0,47)	NNT=4 (3; 25)	TAK
			Ujemny RF i ACPA	13 (32,5)	40	8 (21,6)	37	1,75 (0,63; 4,86)	0,11 (-0,09; 0,31)	n/d	NIE
			Dodatni RF i ACPA	60 (54,5)	110	33 (28,4)	116	3,02 (1,74; 5,24)	0,26 (0,14; 0,39)	NNT=4 (3; 8)	TAK
			Dodatni RF i ujemny ACPA	8 (44,4)	18	2 (15,4)	13	4,40 (0,75; 25,84)	0,29 (-0,01; 0,59)	n/d	NIE
			Ujemny RF i dodatni ACPA	1 (11,1)	9	4 (44,4)	9	0,16 (0,01; 1,83)	-0,33 (-0,72; 0,05)	n/d	NIE
			Stosowanie kortykosteroidów	Tak	47 (49,0)	96	36 (31,0)	116	2,13 (1,22; 3,74)	0,18 (0,05; 0,31)	NNT=6 (4; 20)
		Nie		51 (63,0)	81	12 (20,0)	60	6,80 (3,13; 14,79)	0,43 (0,28; 0,58)	NNT=3 (2; 4)	TAK
		Liczba stosowanych wcześniej bDMARDs	<3	74 (56,1)	132	42 (32,6)	129	2,64 (1,60; 4,37)	0,24 (0,12; 0,35)	NNT=5 (3; 9)	TAK
			≥3	24 (53,3)	45	6 (12,8)	47	7,81 (2,77; 22,05)	0,41 (0,23; 0,58)	NNT=3 (2; 5)	TAK
		Liczba wcześniej stosowanych	1	58 (55,8)	104	31 (29,8)	104	2,97 (1,68; 5,26)	0,26 (0,13; 0,39)	NNT=4 (3; 8)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		inhibitorów TNF-alfa	≥2	38 (54,3)	70	17 (24,6)	69	3,63 (1,76; 7,48)	0,30 (0,14; 0,45)	NNT=4 (3; 8)	TAK
		Liczba wcześniej stosowanych bDMARDs innych niż inhibitory TNF-alfa	0	57 (59,4)	96	32 (32,3)	99	3,06 (1,70; 5,50)	0,27 (0,14; 0,41)	NNT=4 (3; 8)	TAK
			≥1	39 (50,0)	78	16 (21,6)	74	3,63 (1,78; 7,37)	0,28 (0,14; 0,43)	NNT=4 (3; 8)	TAK
		Liczba wcześniej stosowanych inhibitorów TNF-alfa u chorych nieleczonych uprzednio bDMARD innymi niż inhibitory TNF-alfa	1	40 (63,5)	63	22 (31,9)	69	3,72 (1,81; 7,64)	0,32 (0,15; 0,48)	NNT=4 (3; 7)	TAK
			>1	17 (51,5)	33	10 (33,3)	30	2,13 (0,77; 5,90)	0,18 (-0,06; 0,42)	n/d	NIE
		Leczenie ETA	Tak	56 (56,0)	100	23 (21,5)	107	4,65 (2,53; 8,53)	0,35 (0,22; 0,47)	NNT=3 (3; 5)	TAK
			Nie	42 (54,5)	77	25 (36,2)	69	2,11 (1,09; 4,11)	0,18 (0,02; 0,34)	NNT=6 (3; 50)	TAK
		Leczenie ADA	Tak	39 (54,9)	71	21 (26,9)	78	3,31 (1,67; 6,56)	0,28 (0,13; 0,43)	NNT=4 (3; 8)	TAK
			Nie	59 (55,7)	106	27 (27,6)	98	3,30 (1,84; 5,93)	0,28 (0,15; 0,41)	NNT=4 (3; 7)	TAK
		Leczenie INF	Tak	33 (58,9)	56	13 (29,5)	44	3,42 (1,48; 7,91)	0,29 (0,11; 0,48)	NNT=4 (3; 10)	TAK
			Nie	65 (53,7)	121	35 (26,5)	132	3,22 (1,90; 5,45)	0,27 (0,16; 0,39)	NNT=4 (3; 7)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Wcześniej stosowane bDMARDs inne niż inhibitory TNF-alfa	TCZ	14 (46,7)	30	2 (5,6)	36	14,88 (3,01; 73,40)	0,41 (0,22; 0,60)	NNT=3 (2; 5)	TAK
			RTX	14 (41,2)	34	3 (13,0)	23	4,67 (1,16; 18,78)	0,28 (0,07; 0,50)	NNT=4 (2; 15)	TAK
			ABA	16 (44,4)	36	9 (24,3)	37	2,49 (0,92; 6,75)	0,20 (-0,01; 0,41)	n/d	NIE
		Ostatni stosowany bDMARD	ETA	26 (57,8)	45	14 (26,4)	53	3,81 (1,63; 8,92)	0,31 (0,13; 0,50)	NNT=4 (2; 8)	TAK
			ADA	19 (65,5)	29	10 (31,3)	32	4,18 (1,43; 12,19)	0,34 (0,11; 0,58)	NNT=3 (2; 10)	TAK
			ABA	9 (56,3)	16	3 (14,3)	21	7,71 (1,60; 37,13)	0,42 (0,13; 0,71)	NNT=3 (2; 8)	TAK
			RTX	9 (45,0)	20	2 (20,0)	10	3,27 (0,55; 19,45)	0,25 (-0,08; 0,58)	n/d	NIE
			TCZ	7 (50,0)	14	1 (12,5)	8	7,00 (0,67; 72,86)	0,38 (0,03; 0,72)	NNT=3 (2; 34)	TAK
			INF	8 (57,1)	14	8 (53,3)	15	1,17 (0,27; 5,05)	0,04 (-0,32; 0,40)	NNT=25 (3; 4)	TAK
		Początkowy wynik CDAI	1. tercyl	26 (44,1)	59	13 (21,3)	61	2,91 (1,31; 6,47)	0,23 (0,06; 0,39)	NNT=5 (3; 17)	TAK
			2. tercyl	37 (57,8)	64	22 (36,7)	60	2,37 (1,15; 4,87)	0,21 (0,04; 0,38)	NNT=5 (3; 25)	TAK
			3. tercyl	33 (66,0)	50	13 (25,0)	52	5,82 (2,47; 13,74)	0,41 (0,23; 0,59)	NNT=3 (2; 5)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem		82 (46,3)	177	48 (27,3)	176	2,30 (1,48; 3,59)	0,19 (0,09; 0,29)	NNT=6 (4; 12)	TAK p≤0,001*	
RA-BEACON (Genovese 2018)				Wiek		<65 r.ż.	58 (42,6)	136	35 (25,7)	136	2,15 (1,28; 3,58)	0,17 (0,06; 0,28)
		≥65 r.ż.	24 (58,5)			41	13 (32,5)	40	2,93 (1,18; 7,27)	0,26 (0,05; 0,47)	NNT=4 (3; 20)	TAK
		Masa ciała		≤ mediana	46 (50,5)	91	26 (29,5)	88	2,44 (1,32; 4,51)	0,21 (0,07; 0,35)	NNT=5 (3; 15)	TAK
				> mediana	36 (41,9)	86	22 (25,0)	88	2,16 (1,13; 4,12)	0,17 (0,03; 0,31)	NNT=6 (4; 34)	TAK
		Region geograficzny		Europa	27 (50,9)	53	7 (13,5)	52	6,68 (2,55; 17,46)	0,37 (0,21; 0,54)	NNT=3 (2; 5)	TAK
				USA i Kanada	37 (47,4)	78	25 (32,1)	78	1,91 (1,00; 3,67)	0,15 (0,002; 0,31)	NNT=7 (4; 500)	TAK
				Inne regiony	18 (39,1)	46	16 (34,8)	46	1,21 (0,52; 2,81)	0,04 (-0,15; 0,24)	n/d	NIE
		Czas trwania choroby		<10 lat	35 (39,3)	89	24 (27,3)	88	1,73 (0,92; 3,26)	0,12 (-0,02; 0,26)	n/d	NIE
				≥10 lat	47 (53,4)	88	24 (27,3)	88	3,06 (1,63; 5,73)	0,26 (0,12; 0,40)	NNT=4 (3; 9)	TAK
		Status serologiczny	Dodatni RF lub ACPA ^{MM}	69 (50,4)	137	40 (28,8)	139	2,51 (1,53; 4,13)	0,22 (0,10; 0,33)	NNT=5 (4; 10)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Ujemny RF i ACPA^	13 (32,5)	40	8 (21,6)	37	1,75 (0,63; 4,86)	0,11 (-0,09; 0,31)	n/d	NIE
			Ujemny RF i ACPA^	22 (55,0)	40	11 (29,7)	37	2,89 (1,13; 7,40)	0,25 (0,04; 0,47)	NNT=4 (3; 25)	TAK
			Dodatni RF i ACPA	64 (58,2)	110	33 (28,4)	116	3,50 (2,01; 6,09)	0,30 (0,17; 0,42)	NNT=4 (3; 6)	TAK
			Dodatni RF i ujemny ACPA	11 (61,1)	18	2 (15,4)	13	8,64 (1,46; 51,24)	0,46 (0,16; 0,76)	NNT=3 (2; 7)	TAK
			Ujemny RF i dodatni ACPA	1 (11,1)	9	2 (22,2)	9	0,44 (0,03; 5,93)	-0,11 (-0,45; 0,23)	n/d	NIE
		Stosowanie kortykosteroidów	Tak	41 (42,7)	96	34 (29,3)	116	1,80 (1,02; 3,17)	0,13 (0,005; 0,26)	NNT=8 (4; 200)	TAK
			Nie	41 (50,6)	81	14 (23,3)	60	3,37 (1,61; 7,06)	0,27 (0,12; 0,43)	NNT=4 (3; 9)	TAK
		Liczba wcześniej stosowanych bDMARD	<3	66 (50,0)	132	43 (33,3)	129	2,00 (1,21; 3,30)	0,17 (0,05; 0,28)	NNT=6 (4; 20)	TAK
			≥3	16 (35,6)	45	5 (10,6)	47	4,63 (1,53; 14,06)	0,25 (0,08; 0,41)	NNT=4 (3; 13)	TAK
		Liczba wcześniej stosowanych inhibitorów TNF-alfa	1	55 (52,9)	104	32 (30,8)	104	2,53 (1,43; 4,45)	0,22 (0,09; 0,35)	NNT=5 (3; 12)	TAK
			≥2	26 (37,1)	70	15 (21,7)	69	2,13 (1,00; 4,50)	0,15 (0,005; 0,30)	NNT=7 (4; 200)	TAK
		Liczba wcześniej stosowanych	0	53 (55,2)	96	30 (30,3)	99	2,83 (1,57; 5,10)	0,25 (0,11; 0,38)	NNT=4 (3; 10)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		bDMARD innych niż inhibitory TNF-alfa	≥1	28 (35,9)	78	17 (23,0)	74	1,88 (0,92; 3,83)	0,13 (-0,01; 0,27)	n/d	NIE
		Liczba wcześniej stosowanych inhibitorów TNF-alfa u chorych nieleczonych uprzednio bDMARD innymi niż inhibitory TNF-alfa	1	40 (63,5)	63	21 (30,4)	69	3,98 (1,92; 8,21)	0,33 (0,17; 0,49)	NNT=4 (3; 6)	TAK
			≥2	13 (39,4)	33	9 (30,0)	30	1,52 (0,53; 4,32)	0,09 (-0,14; 0,33)	n/d	NIE
		Leczenie ETA	Tak	44 (44,0)	100	27 (25,2)	107	2,33 (1,29; 4,19)	0,19 (0,06; 0,32)	NNT=6 (4; 17)	TAK
			Nie	38 (49,4)	77	21 (30,4)**	69	2,23 (1,13; 4,40)	0,19 (0,03; 0,34)	NNT=6 (3; 34)	TAK
		Leczenie ADA	Tak	32 (45,1)	71	21 (26,9)	78	2,23 (1,12; 4,42)	0,18 (0,03; 0,33)	NNT=6 (4; 34)	TAK
			Nie	50 (47,2)	106	27 (27,6)	98	2,35 (1,31; 4,21)	0,20 (0,07; 0,33)	NNT=5 (4; 15)	TAK
		Leczenie INF	Tak	25 (44,6)	56	12 (27,3)	44	2,15 (0,92; 5,02)	0,17 (-0,01; 0,36)	n/d	NIE
			Nie	57 (47,1)	121	36 (27,3)	132	2,38 (1,41; 4,01)	0,20 (0,08; 0,32)	NNT=5 (4; 13)	TAK
		Wcześniej stosowane bDMARDs inne niż inhibitory TNF-alfa	TCZ	11 (36,7)	30	3 (8,3)	36	6,37 (1,58; 25,72)	0,28 (0,09; 0,48)	NNT=4 (3; 12)	TAK
			RTX	9 (26,5)	34	2 (8,7)	23	3,78 (0,73; 19,45)	0,18 (-0,01; 0,37)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			ABA	12 (33,3)	36	10 (27,0)	37	1,35 (0,50; 3,68)	0,06 (-0,15; 0,27)	n/d	NIE
			Ostatni stosowany bDMARD	ETA	22 (48,9)	45	20 (37,7)	53	1,58 (0,70; 3,53)	0,11 (-0,08; 0,31)	n/d
		ADA		16 (55,2)	29	8 (25,0)	32	3,69 (1,25; 10,92)	0,30 (0,07; 0,54)	NNT=4 (2; 15)	TAK
		ABA		8 (50,0)	16	5 (23,8)	21	3,20 (0,79; 13,02)	0,26 (-0,04; 0,57)	n/d	NIE
		RTX		6 (30,0)	20	2 (20,0)	10	1,71 (0,28; 10,59)	0,10 (-0,22; 0,42)	n/d	NIE
		TCZ		6 (42,9)	14	1 (12,5)	8	5,25 (0,50; 54,91)	0,30 (-0,04; 0,65)	n/d	NIE
		INF		9 (64,3)	14	4 (26,7)	15	4,95 (1,02; 24,10)	0,38 (0,04; 0,71)	NNT=3 (2; 25)	TAK
		Początkowy wynik CDAI	1. tercyl	23 (39,0)	59	14 (23,0)	61	2,14 (0,97; 4,74)	0,16 (-0,003; 0,32)	n/d	NIE
			2. tercyl	33 (51,6)	64	20 (33,3)	60	2,13 (1,03; 4,40)	0,18 (0,01; 0,35)	NNT=6 (3; 100)	TAK
			3. tercyl	25 (50,0)	50	14 (26,9)	52	2,71 (1,19; 6,20)	0,23 (0,05; 0,41)	NNT=5 (3; 20)	TAK
Odpowiedź na leczenie wg ACR50											
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem		50 (28,2)	177	14 (8,0)	176	4,56 (2,41; 8,61)	0,20 (0,13; 0,28)	NNT=5 (4; 8)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.			52 (29,4)	177	23 (13,1)	176	2,77 (1,61; 4,77)	0,16 (0,08; 0,25)	NNT=7 (4; 13)	TAK p≤0,001*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie wg ACR70										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	20 (11,3)	177	4 (2,3)	176	5,48 (1,83; 16,38)	0,09 (0,04; 0,14)	NNT=12 (8; 25)	TAK p≤0,01*
	24 tyg.		30 (16,9)	177	6 (3,4)	176	5,78 (2,34; 14,28)	0,14 (0,07; 0,20)	NNT=8 (5; 15)	TAK p≤0,001*

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**w publikacji *Genovese 2018* podano 2 wartości dla częstości uzyskania odpowiedzi ACR20 w podgrupie chorych otrzymujących PLC nieleczonych ETA: 21/69 (w przypadku porównania z BAR w dawce 2 mg) oraz 27/69 (w przypadku porównania z BAR w dawce 4 mg), różnica wynika prawdopodobnie z błędu edytorskiego, ponieważ w obu przypadkach podano ten sam odsetek chorych (30%). W wynikach przyjęto zatem wartość n=21

^częstość odpowiedzi ACR20 u chorych RF i ACPA negatywnych wyniosła w 12. tygodniu w grupie BAR 4 mg i PLC odpowiednio 22/40 (55%) oraz 11/37 (30%) (FIG. 1) oraz w 24 tygodniu odpowiednio 13/40 (33%) oraz 8/37 (22%) (Supplementary Figure S1). Z kolei na podstawie Supplementary Figure S3. częstość odpowiedzi ACR 20, wśród chorych RF i ACPA negatywnych wyniosła w 12. tygodniu w grupie BAR 4 mg i PLC odpowiednio 13/40 (33%) oraz 8/37 (22%) (FIG. 1) oraz w 24 tygodniu odpowiednio 22/40 (55%) oraz 11/37 (30%). Wartości zostały zamienione między 12. a 24. tygodniem. Ze względu na tę rozbieżność wyniki należy interpretować ze szczególną ostrożnością

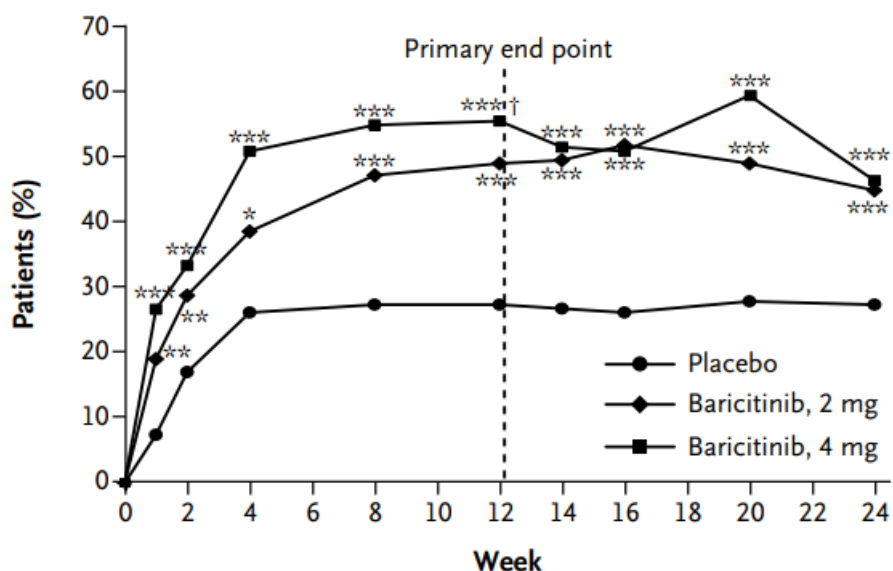
^^częstość odpowiedzi ACR20 u chorych RF i/lub ACPA pozytywnych (status serologiczny: RF+/ACPA+, RF+/ACPA- i RF-/ACPA+) wyniosła w 12. tygodniu w grupie BAR 4 mg i PLC odpowiednio 76/137 (55%) oraz 37/139 (27%) (FIG. 1) oraz w 24 tygodniu odpowiednio 69/137 (50%) oraz 40/139 (29%) (Supplementary Figure S1). Z kolei na podstawie Supplementary Figure S3. częstość odpowiedzi ACR 20 w 12. tygodniu wśród chorych o statusie serologicznym RF+/ACPA+, RF+/ACPA- i RF-/ACPA+ po zsumowaniu tych trzech grup wyniosła w grupie BAR 4 mg i PLC odpowiednio 69/137 (50%) oraz 39/138 (28%) oraz w 24 tygodniu odpowiednio 76/137 (55%) oraz 37/138 (27%). Wartości zostały zamienione między 12. a 24. tygodniem. Ze względu na tę rozbieżność wyniki należy interpretować ze szczególną ostrożnością.

Efekt terapeutyczny BAR zauważalny jest bardzo szybko – już po około 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia w badaniu *RA-BEACON* raportowano wyraźne zwiększenie częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20 w grupie chorych leczonych baricytynibem, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej.

Dane szczegółowe zamieszczone zostały na poniższym wykresie.

Rysunek 7.

Częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów ACR20



Źródło: publikacja *Genovese 2016*

3.13.1.5. Wskaźniki ostrej fazy

Ocena zmiany średnich wartości wskaźników ostrej fazy w badaniu *RA-BEACON* wykazała, że w grupie badanej zmiana wskaźnika CRP uległa **istotnie statystycznie** większej redukcji niż w grupie grupy kontrolnej. W grupie stosującej BAR odnotowano redukcję CRP o ok. 9 mg/l w 12. tygodniu i ok. 7,7 mg/l w 24. tygodniu, podczas gdy w grupie kontrolnej nastąpił wzrost o ok. 1,1 mg/l i ok. 3,6 mg/l, odpowiednio w tygodniu 12 i 24. (p-wartość dla obu punktów czasowych BAR vs PLC wynosiła $\leq 0,001$).

Zmiany średnich wartości wskaźnika OB także wskazywały na **istotną statystycznie** przewagę terapii BAR nad PLC. W grupie stosującej BAR odnotowano redukcję CRP o ok. 8,5

mg/l w 12. tygodniu i ok. 8 mg/l w 24. tygodniu, podczas gdy w grupie kontrolnej nastąpił wzrost o ok. 0,6 mg/l w 12. tygodniu i redukcja o ok. 0,9 mg/l w 24. tygodniu (p-wartość po 12 i 24 tygodniach terapii BAR vs PLC wyniosła odpowiednio $\leq 0,001$ i $\leq 0,01$).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 63.
Zmiana poziomu wskaźników ostrej fazy względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wskaźnika CRP względem wartości początkowych [mg/l]^A								
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	-8,99** (b/d)	177	1,07** (b/d)	176	-10,06 (b/d)	TAK $p \leq 0,001^*$
	24 tyg.		-7,68** (b/d)	177	3,63** (b/d)	176	-11,31 (b/d)	TAK $p \leq 0,001^*$
Zmiana wskaźnika OB względem wartości początkowych [mm/godz.]^A								
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	-8,51** (b/d)	177	0,60** (b/d)	176	-9,11 (b/d)	TAK $p \leq 0,001^*$
	24 tyg.		-8,01** (b/d)	177	-0,89** (b/d)	176	-7,12 (b/d)	TAK $p \leq 0,01^*$

*p-wartość podana przez autorów badania

**wartości odczytane z wykresu

^zmodyfikowana analiza z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (mLOCF, ang. *modified last observation carried forward*)

3.13.1.6. Ocena aktywności choroby w skali VAS

W przypadku globalnej oceny nasilenia aktywności choroby przez chorego (PtGA, ang. *Patient Global Assessment of Disease Activity*) odnotowano zmniejszenie o 23 mm oraz o niemal 25 mm odpowiednio po 12 i 24 tygodniach w grupie stosującej BAR, natomiast zmiana w grupie przyjmującej PLC była istotnie statystycznie niższa – zarówno w 12. jak i 24. tygodniu, stwierdzono zmniejszenie wartości o prawie 9 mm. Różnica średnich zmian wyniosła -14,1 mm w 12. tygodniu i -16 mm w 24. tygodniu.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że również w przypadku globalnej oceny badacza w grupie badanej w większym stopniu redukcji uległa aktywność choroby, a różnice między grupami były **istotne statystycznie** we wszystkich analizowanych punktach czasowych. W 12. tygodniu różnica średniej zmiany w ocenie aktywności choroby wyniosła ok. -17,9 pkt, a w 24. tygodniu ok. -14,3 pkt. Odnotowano zmniejszenie wyniku o ok. 35 mm oraz o ok. 34 mm odpowiednio po 12 i 24 tygodniach w grupie chorych stosujących BAR, natomiast zmiana w

grupie przyjmującej PLC była istotnie statystycznie niższa – zarówno w 12. jak i 24. tygodniu, stwierdzono zmniejszenie wartości wyniku o ok. 17 mm (po 12 tygodniach) i o ok. 20 mm (po 24 tygodniach).

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) ^{^^}	N	Średnia (SD) ^{^^}	N		
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych – globalna ocena badacza (0-100) ^{^^^}								
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	-35,05** (b/d)	177	-17,17** (b/d)	176	-17,88 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		-34,01** (b/d)	177	-19,74** (b/d)	176	-14,27 (b/d)	TAK p≤0,001*
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych – globalna ocena chorego (0-100) ^{^^^}								
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	Ogółem	-23,0 (27,15 [^])	177	-8,9 (27,41 [^])	176	-14,10 (-19,49; -8;71)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		-24,8 (28,51 [^])	177	-8,8 (28,77 [^])	176	-16,00 (-21,98; -10,02)	TAK p≤0,001*

*p-wartość podana przez autorów badania

**wartości odczytane z wykresu

[^]wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^{^^}wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

^{^^^}zmodyfikowana analiza z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (mLOCF, ang. *modified last observation carried forward*)

3.13.1.7. Ocena obrzęknięcia i bolesności stawów

W badaniu RA-BEACON wykazano **istotną statystycznie** różnicę między grupami w odniesieniu do zmian wskaźników dotyczących obrzęknięcia stawów oraz bolesności stawów względem wartości początkowych. W grupie BAR zaobserwowano obniżenie się wartości wskaźników o ok. 9 punktów (obrzęknięcie stawów) – zarówno w 12., jak i 24. tygodniu badania oraz o 14 pkt (w 12. tygodniu) i 13 pkt (w 24. tygodniu) (bolesność stawów). Z kolei w grupie PLC zaobserwowano obniżenie się wartości wskaźników o ok. 5 punktów (obrzęknięcie stawów) (po 12 i 24 tygodniach terapii) oraz ok. 9 pkt (w 12. tygodniu) i ok. 8 pkt (w 24. tygodniu) (bolesność stawów).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej w tabeli.

Tabela 65.

Zmiana wskaźnika dotyczącego obrzęknięcia i bolesności stawów względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wskaźnika dotyczącego obrzęknięcia stawów względem wartości początkowych (0-66)[^]								
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	-8,90** (b/d)	177	-5,08** (b/d)	176	-3,82 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		-9,09** (b/d)	177	-4,80** (b/d)	176	-4,29 (b/d)	TAK p≤0,001*
Zmiana wskaźnika dotyczącego bolesności stawów względem wartości początkowych (0-68)[^]								
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	-14,00** (b/d)	177	-8,68** (b/d)	176	-5,32 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		-13,00** (b/d)	177	-8,39** (b/d)	176	-4,61 (b/d)	TAK p≤0,01*

**p-wartość przedstawiona przez autorów badania

**wartości odczytane z wykresu

[^]zmodyfikowana analiza z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (mLOCF, ang. *modified last observation carried forward*)

3.13.2. Ocena natężenia bólu

3.13.2.1. Ocena natężenia bólu w skali VAS

Natężenie bólu oceniano w badaniu RA-BEACON w skali VAS. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na **istotnie statystycznie** większą redukcję bólu w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Również zmiana w ocenie natężenia bólu była istotnie statystycznie wyższa w grupie BAR, po 12 i 24 tygodniach terapii odnotowano obniżenie wartości odpowiednio o ok. 22 i 24 mm, z kolei w grupie stosującej PLC stwierdzono zmianę o niecałe 9 mm w przypadku obu punktów czasowych. Różnice średnich zmian pomiędzy grupami wyniosły -13,5 w 12. tygodniu i -15,2 w 24. tygodniu oraz były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) ^{^^}	N	Średnia (SD) ^{^^}	N		
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych (ocena chorego) [mm]								
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	Ogółem	-22,3 (27,49 [^])	177	-8,8 (27,07 [^])	176	-13,50 (-19,19; -7,81)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		-24,0 (30,21 [^])	177	-8,8 (30,12 [^])	176	-15,20 (-21,49; -8,91)	TAK p≤0,001*

*p-wartość przedstawiona przez autorów badania

[^]wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^{^^}wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

3.13.2.2. Ocena najgorszego uczucia bolesności stawów

Zmiana w ocenie natężenia bólu stawów wskazuje, iż w grupie BAR najgorsze uczucie bolesności stawów było **istotnie statystycznie** mniejsze w porównaniu do grupy PLC, a poprawę stwierdzono zarówno po 12 jak i 24 tygodniach terapii. W grupie chorych leczonych BAR odnotowano redukcję najgorszego uczucia bolesności stawów o 2,2 pkt i 2,4 pkt, odpowiednio w 12. i 24. tygodniu. Natomiast w grupie otrzymującej PLC redukcja najgorszego uczucia zmęczenia wyniosła zaledwie 1 pkt w przypadku obu punktów czasowych.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Zmiana w ocenie najgorszego uczucia bolesności stawów

Badanie (publikacja)	OBS	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [^]	N	Średnia (SD) [^]	N		
Zmiana w ocenie najgorszego uczucia bolesności stawów							
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	-2,2 ^{**} (b/d)	177	-1,0 ^{**} (b/d)	176	-1,2 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.	-2,4 ^{**} (b/d)	177	-1,0 ^{**} (b/d)	176	-1,4 (b/d)	TAK p≤0,001*

*p-wartość przedstawiona przez autorów badania

^{**}wartości odczytane z wykresu

[^]wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

3.13.2.3. Czas trwania porannej sztywności stawów (wskaźnik MJS)

W badaniu RA-BEACON oceniano zmianę czasu trwania porannej sztywności stawów względem wartości początkowej po 12 i 24 tygodniach. Otrzymane wyniki wskazują na **znamienną statystycznie** przewagę baricytynibu nad placebo. W grupie chorych stosujących

BAR obserwowano zmniejszenie mediany czasu trwania porannej sztywności stawów o 30 min i 27 min odpowiednio w tygodniu 12. i 24, a w grupie otrzymującej PLC stwierdzono skrócenie czasu odpowiednio zaledwie o 3,5 min i 8 min. Różnica median wyniosła -26,5 minut i -19,0 minut odpowiednio w 12. i 24. tygodniu.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67.
Zmiana czasu trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego

Badanie (publikacja)	OBS	BAR		PLC		Różnica median (95% CI)	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Zmiana czasu trwania porannej sztywności stawów (wskaźnik MJS) względem wartości początkowej [min]							
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	-30,0** (b/d)	177	-3,5** (b/d)	176	-26,5 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.	-27,0** (b/d)	177	-8,0** (b/d)	176	-19,0 (b/d)	TAK p≤0,01*

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**wartości odczytane z wykresu

3.13.3. Ocena jakości życia

3.13.3.1. Stopień niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI

Stopień niepełnosprawności w badaniu *RA-BEACON* oceniano na podstawie wskaźnika HAQ-DI. Istotność kliniczną określono na podstawie częstości uzyskania minimalnej istotnej klinicznie zmiany ($\geq 0,22$ pkt oraz $\geq 0,3$ pkt), w 12 i 24. tygodniu względem wartości początkowych.

Uzyskanie poprawy tego wskaźnika o $\geq 0,22$ pkt oraz o $\geq 0,3$ pkt po 12 tygodniach terapii stwierdzono odpowiednio u około 67% i około 54% chorych leczonych BAR oraz odpowiednio u około 43% i około 35% chorych w grupie otrzymującej PLC. Po 24 tygodniach uzyskanie zmiany na poziomie $\geq 0,22$ oraz $\geq 0,3$ stwierdzono u odpowiednio 53,1% i 44,1% chorych w grupie BAR oraz u 30,1% i 23,9% chorych w grupie PLC. Różnice między grupami wskazują na **istotną statystycznie** przewagę terapii BAR nad PLC.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 68.
Częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n** (%)	N	n** (%)	N				
Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt (zmiana istotna klinicznie)										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	119 (67,2)	177	76 (43,2)	176	2,70 (1,75; 4,16)	0,24 (0,14; 0,34)	5 (3; 8)	TAK $p \leq 0,001^*$
	24 tyg.		94 (53,1)	177	53 (30,1)	176	2,63 (1,70; 4,07)	0,23 (0,13; 0,33)	5 (4; 8)	TAK $p \leq 0,001^*$
Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,3$ pkt (zmiana istotna klinicznie)										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ogółem	96 (54,2)	177	62 (35,2)	176	2,18 (1,42; 3,34)	0,19 (0,09; 0,29)	6 (4; 12)	TAK $p \leq 0,001^*$
	24 tyg.		78 (44,1)	177	42 (23,9)	176	2,51 (1,59; 3,97)	0,20 (0,11; 0,30)	5 (4; 10)	TAK $p \leq 0,001^*$

*istotność statystyczna i p-wartość przedstawiona przez autorów badania

**liczbę n chorych obliczono samodzielnie na podstawie podanych przez autorów odsetków. Gdy niemożliwe było dokładne określenie liczby n chorych w przypadku pozytywnego punktu końcowego wartość n w grupie dla komparatora odsetek zawyżano, a w grupie interwencji badanej zaniżano. W przypadku negatywnego punktu końcowego postępowano odwrotnie. Zachowano w ten sposób podejście konserwatywne

Dodatkowo oceniano częstość uzyskania prawidłowej sprawności fizycznej wg wskaźnika HAQ-DI. W 12. tygodniu terapii w grupie otrzymującej BAR uzyskanie prawidłowej sprawności fizycznej wg wskaźnika HAQ-DI obserwowano u ok. 14% chorych, w przypadku grupy PLC wynik HAQ-DI <0,5 pkt osiągnęło nieco powyżej 6% chorych. Natomiast po 24 tygodniach terapii wynik HAQ-DI <0,5 pkt odnotowano u niemal 16% chorych z grupy BAR i zaledwie u ok. 3% chorych z grupy PLC.

Zarówno w 12., jak i 24. tygodniu badania, różnice między grupami wskazywały na **istotną statystycznie** przewagę leczenia BAR nad PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69.
Częstość uzyskania prawidłowej sprawności fizycznej wg wskaźnika HAQ-DI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n** (%)	N	n** (%)	N				
Prawidłowa sprawność fizyczna wg HAQ-DI (wynik HAQ-DI <0,5)										
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	Ogółem	25 (14,1)	177	11 (6,3)	176	2,47 (1,17; 5,18)	0,08 (0,02; 0,14)	3 (8; 50)	TAK p≤0,05*
	24 tyg.		28 (15,8)	177	5 (2,8)	176	6,43 (2,42; 17,07)	0,13 (0,07; 0,19)	8 (6; 15)	TAK p≤0,001*

**p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**liczbę n obliczono samodzielnie na podstawie podanych przez autorów odsetków. Gdy niemożliwe było dokładne określenie liczby n chorych w przypadku pozytywnego punktu końcowego wartość n w grupie dla komparatora odsetek zawyżano, a w grupie interwencji badanej zaniżano. W przypadku negatywnego punktu końcowego postępowano odwrotnie. Zachowano w ten sposób podejście konserwatywne

W badaniu RA-BEACON analizowano także zmianę wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych. Wykazano **znamiennie statystycznie** większe zmniejszenie stopnia niepełnosprawności u chorych leczonych BAR w porównaniu z PLC. Różnice te obserwowano już po 12 tygodniach leczenia. Wartość MD wyniosła w 12. tygodniu -0,24 pkt, a w 24. tygodniu -0,28 pkt.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) ^{^^}	N	Średnia (SD) ^{^^}	N		
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych								
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	Ogółem	-0,41 (0,58 [^])	177	-0,17 (0,61 [^])	176	-0,24 (-0,36; -0,12)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		-0,43 (0,61 [^])	177	-0,15 (0,64 [^])	176	-0,28 (-0,42; -0,15)	TAK p≤0,001*

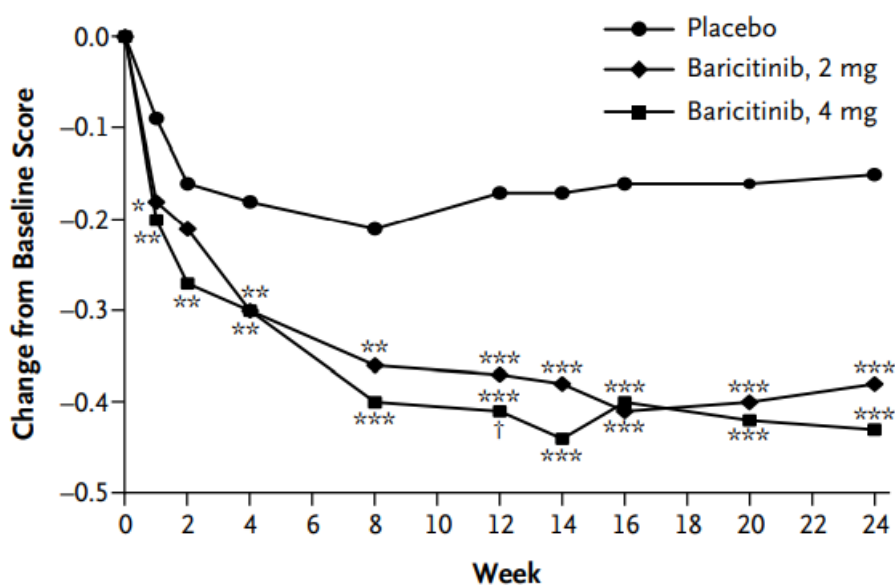
*istotność statystyczna i p-wartość przedstawiona przez autorów badania

[^]wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^{^^}wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

Poniższy wykres prezentuje zmianę wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych w czasie. Należy zwrócić uwagę na bardzo szybkie rozpoczęcie działania BAR – efekt terapeutyczny zauważalny jest już po <2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Rysunek 8.
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych



Źródło: publikacja *Genovese 2016*

3.13.3.2. Nasilenie zmęczenia

Zmiana w ocenie uczucia najgorszego zmęczenia wskazuje, iż w grupie BAR najgorsze uczucie zmęczenia było **istotnie statystycznie** mniejsze w porównaniu do grupy PLC, a poprawę stwierdzono zarówno po 12 jak i 24 tygodniach terapii. W grupie stosującej BAR odnotowano zmniejszenie najgorszego uczucia zmęczenia o 1,8 pkt w 12. tygodniu i o 2 pkt w 24. tygodniu, natomiast w grupie chorych stosujących PLC o ok. 1 pkt w obu analizowanych punktach czasowych.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Zmiana w ocenie najgorszego uczucia zmęczenia

Badanie (publikacja)	OBS	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [^]	N	Średnia (SD) [^]	N		
Zmiana w ocenie najgorszego uczucia zmęczenia							
<i>RA-BEACON (Smolen 2016)</i>	12 tyg.	-1,8** (b/d)	177	-1,0** (b/d)	176	-0,8 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.	-2,0** (b/d)	177	-1,1** (b/d)	176	-0,9 (b/d)	TAK p≤0,001*

*p-wartość przedstawiona przez autorów badania

**wartości odczytane z wykresu

[^]wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

3.13.3.3. Ocena funkcjonalna chorych wg wskaźnika FACIT-F

Analiza zmian w ocenie funkcjonalnej chorych wykazała **istotne statystycznie** różnice między grupami w odniesieniu do zmian wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych na korzyść interwencji badanej. W grupie BAR zaobserwowano podwyższenie wartości wskaźnika o około 8-9 punktów, a w grupie PLC o około 5-6 punktów. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść BAR obserwowano już po 12 tygodniach leczenia.

W poniższej tabeli zaprezentowano poszczególne wyniki.

Tabela 71.
Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) ^{^^}	N	Średnia (SD) ^{^^}	N		
Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych								
<i>RA-BEACON (Smolen 2016)</i>	12 tyg.	Ogółem	8,1 (11,20 [^])	177	5,2 (11,51 [^])	176	2,90 (0,53; 5,27)	TAK p≤0,01*
	24 tyg.		9,2 (11,88 [^])	177	5,7 (11,85 [^])	176	3,50 (1,02; 5,98)	TAK p≤0,01*

**p-wartość przedstawiona przez autorów badania

[^]wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^{^^}wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

3.13.3.4. Ocena produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-RA

W badaniu *RA-BEACON* oceniano odsetek zatrudnionych chorych, którzy w analizowanym punkcie czasowym pozostali aktywni zawodowo. Wśród zatrudnionych chorych włączonych

do badania w 12. tygodniu ok. 90% oraz ok. 91% chorych leczonych odpowiednio BAR i PLC nadal było zatrudnionych. W 24. tygodniu odpowiednio ok. 89% i ok. 82% chorych w grupie badanej i kontrolnej nadal pozostało aktywnych zawodowo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Poniższa tabela prezentuje dane szczegółowe.

Tabela 72.
Częstość zatrudnienia chorych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Liczba zatrudnionych chorych w danym punkcie czasowym*										
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	Ogółem	51 (89,5)	57	42 (91,3)	46	0,81 (0,21; 3,06)	-0,02 (-0,13; 0,10)	n/d	NIE
	24 tyg.		42 (89,4)	47	22 (81,5)	27	1,91 (0,50; 7,31)	0,08 (-0,09; 0,25)	n/d	NIE

*odsetek chorych zatrudnionych na początku badania i nadal zatrudnionych w danym punkcie czasowym

Niemniej w badaniu *RA-BEACON* oceniano także zmianę produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-RA. Należy podkreślić, że w grupie otrzymującej BAR zaobserwowano **statystycznie istotne** zmniejszenie pogorszenia w codziennej aktywności chorych w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno po 12 (odpowiednio -18,1% vs -9,5%), jak i po 24 tygodniach (odpowiednio -26,3% vs -15,2%), co wskazuje na zwiększanie korzystnego efektu terapeutycznego BAR z czasem trwania leczenia.

Wśród chorych zatrudnionych w grupie BAR obserwowano większe zmniejszenie nieefektywnej obecności chorego w pracy z powodu RZS oraz ogólnego pogorszenia efektywności chorych w pracy niż w grupie PLC w przypadku obu analizowanych punktów czasowych (po 12 tyg. i po 24 tyg.), jednakże różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W przypadku oceny absenteizmu w 12. tygodniu leczenia obserwowano spadek w grupie BAR w porównaniu z grupą PLC, jednakże efekt nie utrzymał się w 24. tygodniu terapii zarówno w grupie interwencji badanej, jak i kontrolnej. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73.

Zmiana produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-RA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) ^{^^^}	N	Średnia (SD) ^{^^^}	N		
Pogorszenie aktywności chorego z powodu RZS (%)								
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	Ogółem	-18,1 (26,87 ^{^^})	165	-9,5 (26,53 ^{^^})	157	-8,60 (-14,43; -2,77)	TAK p≤0,001 [^]
	24 tyg.		-26,3 (28,24 ^{^^})	125	-15,2 (27,26 ^{^^})	91	-11,10 (-18,58; -3,62)	TAK p≤0,001 [^]
Nieefektywna obecność chorego w pracy z powodu RZS (prezenteizm) (%)								
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	Chorzy zatrudnieni	-7,9 (29,85 ^{^^})	57	0,8 (26,82 ^{^^})	46	-8,70 (-19,66; 2,26)	NIE
	24 tyg.		-11,7 (36,90 ^{^^})	47	-3,2 (33,27 ^{^^})	27	-8,50 (-24,89; 7,89)	NIE
Ogólne pogorszenie efektywności chorego w pracy z powodu RZS (%)								
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	Chorzy zatrudnieni	-9,4 (32,36 ^{^^})	57	-0,1 (29,24 ^{^^})	46	-9,30 (-21,22; 2,62)	NIE
	24 tyg.		-8,4 (41,28 ^{^^})	47	-0,6 (37,12 ^{^^})	27	-7,80 (-26,11; 10,51)	NIE
Nieobecność chorego w czasie pracy (absenteizm) (%)								
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	Chorzy zatrudnieni	-1,9 (26,39 ^{^^})	57	2,1 (23,88 ^{^^})	46	-4,00 (-13,72; 5,72)	NIE
	24 tyg.		6,0 (32,71 ^{^^})	47	8,0 (29,43 ^{^^})	27	-2,00 (-16,51; 12,51)	NIE

[^]p-wartość podana przez autorów publikacji

^{^^}wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^^^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

3.13.3.5. Ocena jakości życia wg formularza SF-36

Jakość życia w badaniu *RA-BEACON* oceniano w oparciu o formularz SF-36, w którym uwzględniono ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego.

Analiza zmian po 12 i 24 tygodniach terapii wykazała **istotnie statystycznie** większą poprawę jakości życia wg formularza SF-36 u chorych leczonych BAR w porównaniu z PLC dla większości wskaźników (różnice pomiędzy grupami wynosiły od 1,7 pkt do 5,5 pkt w zależności od domeny). Tylko w przypadku ograniczenia w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych oraz poczucia zdrowia psychicznego różnica między BAR, a komparatorem była nieistotna statystycznie (różnica średnich zmian między grupami wynosiła odpowiednio 0,2 pkt i 1,3 pkt w tygodniu 12. oraz 1,6 pkt i 0,9 pkt w tygodniu 24.).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74.
Zmiana oceny jakości życia chorych wg formularza SF-36

Badanie (publikacja)	OBS	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Ocena jakości życia wg SF-36: domena funkcjonowania fizycznego							
<i>RA-BEACON (Smolen 2016)</i>	12 tyg.	4,7 (b/d)	177	1,4 (b/d)	176	3,3 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.	5,6 (b/d)	177	0,7 (b/d)	176	4,9 (b/d)	TAK p≤0,001*
Ocena jakości życia wg SF-36: domena ograniczenia w pełnieniu ról z powodu stanu zdrowia fizycznego							
<i>RA-BEACON (Smolen 2016)</i>	12 tyg.	5,1 (b/d)	177	2,9 (b/d)	176	2,2 (b/d)	TAK p≤0,05*
	24 tyg.	5,8 (b/d)	177	2,3 (b/d)	176	3,5 (b/d)	TAK p≤0,001*
Ocena jakości życia wg SF-36: domena dolegliwości bólowych							
<i>RA-BEACON (Smolen 2016)</i>	12 tyg.	8,2 (b/d)	177	4,0 (b/d)	176	4,2 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.	9,2 (b/d)	177	3,7 (b/d)	176	5,5 (b/d)	TAK p≤0,001*
Ocena jakości życia wg SF-36: domena ogólnego stanu zdrowia							

Badanie (publikacja)	OBS	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	3,0 (b/d)	177	1,3 (b/d)	176	1,7 (b/d)	TAK p≤0,05*
	24 tyg.	2,8 (b/d)	177	0,9 (b/d)	176	1,9 (b/d)	TAK p≤0,05*
Ocena jakości życia wg SF-36: domena witalności							
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	5,9 (b/d)	177	3,1 (b/d)	176	2,8 (b/d)	TAK p≤0,01*
	24 tyg.	6,9 (b/d)	177	3,9 (b/d)	176	3,0 (b/d)	TAK p≤0,01*
Ocena jakości życia wg SF-36: domena funkcjonowania społecznego							
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	4,2 (b/d)	177	0,9 (b/d)	176	3,3 (b/d)	TAK p≤0,01*
	24 tyg.	5,3 (b/d)	177	1,1 (b/d)	176	4,2 (b/d)	TAK p≤0,001*
Ocena jakości życia wg SF-36: domena ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych							
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	1,5 (b/d)	177	1,3 (b/d)	176	0,2 (b/d)	NIE
	24 tyg.	2,6 (b/d)	177	1,0 (b/d)	176	1,6 (b/d)	NIE
Ocena jakości życia wg SF-36: domena stanu zdrowia psychicznego							
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	2,6 (b/d)	177	1,3 (b/d)	176	1,3 (b/d)	NIE
	24 tyg.	3,0 (b/d)	177	2,1 (b/d)	176	0,9 (b/d)	NIE

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

W badaniu RA-BEACON oceniano również częstość występowania poprawy wyniku oceny zdrowia fizycznego oraz psychicznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt lub o ≥ 5 pkt (zmiany istotne klinicznie) w 12. i 24. tygodniu badania. **Istotną statystycznie** poprawę wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (w przypadku obu analizowanych punktów czasowych) zaobserwowano u ok. 64% chorych w grupie otrzymującej badaną interwencję w porównaniu z częstością występowania tego punktu końcowego wynoszącą 48-49% chorych w grupie PLC. Poprawa wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o ≥ 5 pkt również występowała **istotnie statystycznie** częściej w grupie stosującej BAR w porównaniu z grupą chorych otrzymujących PLC, zarówno w 12. tygodniu (ok. 53% vs ok. 32%), jak i w 24. tygodniu (ok. 45% vs 21%). W przypadku oceny zdrowia psychicznego nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania poprawy wyniku o $\geq 2,5$ pkt między grupami zarówno w 12. tygodniu (ok. 44% w grupie BAR vs ok. 40% w grupie PLC), jak i 24 tygodniu (ok. 44% w grupie BAR vs ok 45% w grupie PLC). Różnica w częstości występowania poprawy wyniku o ≥ 5 pkt

pomiędzy grupami także nie była istotna statystycznie, zarówno w 12. tygodniu (ok. 33% vs ok. 30%), jak i 24 tygodniu (ok. 29% vs ok 22%).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75.
Częstość uzyskania istotnej klinicznie zmiany w ocenie jakości życia chorych wg formularza SF-36

Badanie (publikacja)	OBS	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n** (%)	N	n** (%)	N				
Poprawa wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiana istotna klinicznie)									
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	113 (63,8)	177	85 (48,3)	176	1,89 (1,23; 2,89)	0,16 (0,05; 0,26)	NNT=7 (4; 20)	TAK $p \leq 0,001^*$
	24 tyg.	113 (63,8)	177	86 (48,9)	176	1,85 (1,21; 2,83)	0,15 (0,05; 0,25)	NNT=7 (4; 20)	TAK $p \leq 0,001^*$
Poprawa wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o ≥ 5 pkt (zmiana istotna klinicznie)									
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	94 (53,1)	177	56 (31,8)	176	2,43 (1,57; 3,74)	0,21 (0,11; 0,31)	NNT=5 (4; 10)	TAK $p \leq 0,001^*$
	24 tyg.	80 (45,2)	177	37 (21,0)	176	3,10 (1,94; 4,95)	0,24 (0,15; 0,34)	NNT=5 (3; 7)	TAK $p \leq 0,001^*$
Poprawa wyniku oceny zdrowia psychicznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiana istotna klinicznie)									
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	78 (44,1)	177	70 (39,8)	176	1,19 (0,78; 1,82)	0,04 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE
	24 tyg.	78 (44,1)	177	79 (44,9)	176	0,97 (0,64; 1,47)	-0,01 (-0,11; 0,10)	n/d	NIE
Poprawa wyniku oceny zdrowia psychicznego wg SF-36 o ≥ 5 pkt (zmiana istotna klinicznie)									
RA-BEACON (Smolen 2016)	12 tyg.	58 (32,8)	177	53 (30,1)	176	1,13 (0,72; 1,77)	0,03 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
	24 tyg.	51 (28,8)	177	39 (22,2)	176	1,42 (0,88; 2,30)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE

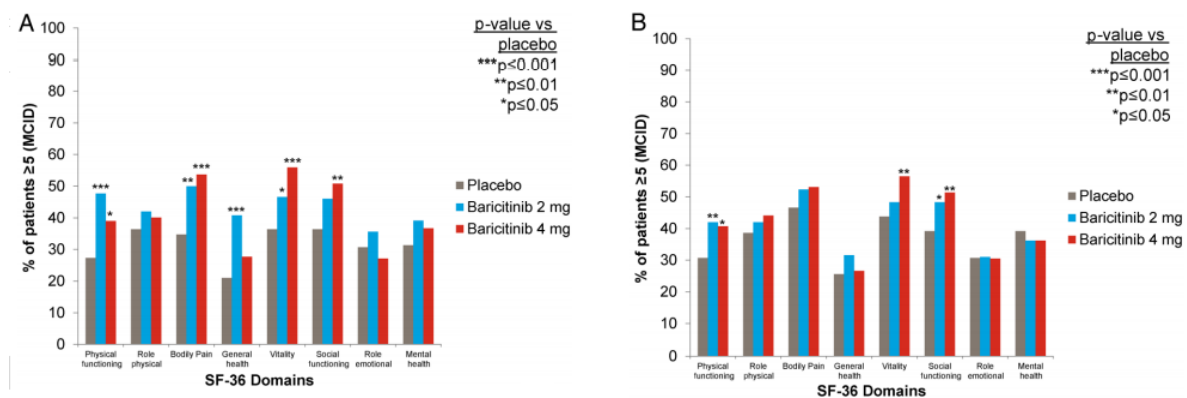
*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**liczbę n obliczono samodzielnie na podstawie podanych przez autorów odsetków, gdy niemożliwe było dokładne określenie liczby n chorych w przypadku pozytywnego punktu końcowego wartość n w grupie dla komparatora odsetek zawyżano, a w grupie interwencji badanej zaniżano. W przypadku negatywnego punktu końcowego postępowano odwrotnie. Zachowano w ten sposób podejście konserwatywne

W porównaniu z placebo **statystycznie istotnie** większy odsetek chorych leczonych baricytynibem osiągnął lub przekroczył 5 pkt (zmiana istotna klinicznie) w czterech domenach (funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe, witalność i funkcjonowanie społeczne) po 12 tygodniach terapii. Natomiast po 24 tygodniach zaobserwowano istotne statystycznie różnice w trzech domenach dla baricytynibu (funkcjonowanie fizyczne, witalność i funkcjonowanie społeczne). Różnice pomiędzy grupami w pozostałych domenach SF-36 nie były istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 9. Częstość występowania poprawy wyniku w skali SF-36 o ≥ 5 pkt po 12 tygodniach (A) i 24 tygodniach (B)



Źródło: publikacja Smolen 2016

Wykazano ponadto **istotną statystycznie** przewagę stosowania BAR nad PLC w odniesieniu do wartości zmian w ocenie zdrowia fizycznego względem wartości początkowych, która wyniosła 3,7 oraz 5,2 odpowiednio w 12. oraz 24. tygodniu terapii. Z kolei różnica między grupami w zakresie zmian w ocenie zdrowia psychicznego nie była istotna statystycznie, różnica średnich wyniosła 0,7 i 0,8 odpowiednio w 12. i 24. tygodniu.

Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 76.
Zmiana w ocenie jakości życia chorych względem wartości początkowej wg formularza SF-36

Badanie (publikacja)	OBS	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Zmiana w ocenie zdrowia fizycznego SF-36							
<i>RA-BEACON (Smolen 2016)</i>	12 tyg.	6,4 (b/d)	177	2,7 (b/d)	176	3,7 (b/d)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.	7,1 (b/d)	177	1,9 (b/d)	176	5,2 (b/d)	TAK p≤0,001*
Zmiana w ocenie zdrowia psychicznego SF-36							
<i>RA-BEACON (Smolen 2016)</i>	12 tyg.	1,9 (b/d)	177	1,2 (b/d)	176	0,7 (b/d)	NIE
	24 tyg.	2,7 (b/d)	177	1,9 (b/d)	176	0,8 (b/d)	NIE

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

3.13.3.6. Ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L

W badaniu *RA-BEACON* zmiana wyniku w skali EQ-5D-VAS względem wartości początkowych wyniosła 9 pkt po 12 tygodniach oraz ok. 11 pkt po 24 tygodniach terapii u chorych leczonych BAR, a w grupie PLC nie więcej niż o 3 punkty (tj. o 1,9 pkt w 12. tygodniu i o 2,9 pkt w 24. tygodniu). Różnice pomiędzy grupami były **istotne statystycznie** na korzyść interwencji badanej.

Ponadto analizowano zmianę wskaźnika oceny stanu zdrowia obliczonego wg algorytmu brytyjskiego lub algorytmu amerykańskiego. W obu przypadkach korzystna zmiana po 12 i 24 tygodniach terapii była **znamiennie statystycznie** większa u chorych z grupy BAR niż z grupy PLC.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77.
Zmiana oceny jakości życia chorych wg kwestionariusza EQ-5D-5L

Badanie (publikacja)	OBS	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia [^] (SD)	N	Średnia [^] (SD)	N		
Zmiana wyniku EQ-5D-VAS							
<i>RA-BEACON (Smolen 2016)</i>	12 tyg.	9,0 (26,81) ^{^^}	177	2,9 (27,07) ^{^^}	176	6,10 (0,48; 11,72)	TAK p≤0,05*
	24 tyg.	11,3 (28,51) ^{^^}	177	1,9 (28,77) ^{^^}	176	9,40 (3,42; 15,38)	TAK p≤0,001*
Zmiana wskaźnika oceny stanu zdrowia obliczony wg algorytmu brytyjskiego							
<i>RA-BEACON (Smolen 2016)</i>	12 tyg.	0,169 (0,24) ^{^^}	177	0,036 (0,25) ^{^^}	176	0,13 (0,08; 0,18)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.	0,159 (0,25) ^{^^}	177	0,038 (0,26) ^{^^}	176	0,12 (0,07; 0,17)	TAK p≤0,001*
Zmiana wskaźnika oceny stanu zdrowia obliczony wg algorytmu amerykańskiego							
<i>RA-BEACON (Smolen 2016)</i>	12 tyg.	0,116 (0,17) ^{^^}	177	0,026 (0,17) ^{^^}	176	0,09 (0,05; 0,13)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.	0,107 (0,18) ^{^^}	177	0,025 (0,18) ^{^^}	176	0,08 (0,04; 0,12)	TAK p≤0,001*

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

[^]wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

^{^^}wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

3.14. Ocena bezpieczeństwa BAR względem PLC w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia

Oceny bezpieczeństwa baricytynibu względem placebo dokonano na podstawie badania *RA-BEACON* (publikacje *Genovese 2018*, *Genovese 2016*, *Taylor 2018*) dla dwóch okresów obserwacji – 12 i 24 tygodni.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- wyniki badań laboratoryjnych;
- ocena ryzyka sercowo-naczyniowego.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. Zgony

Wśród chorych leczonych baricytynibem przez 24 tygodnie odnotowano jeden zgon w wyniku wystąpienia zakrzepicy tętnicy podstawnej u 76-letniego chorego z cukrzycą w wywiadzie. Zgon nastąpił w 47. dniu terapii. Chory, u którego odnotowano zgon należał do najbardziej obciążonej z analizowanych podgrup chorych, tzn. chorych leczonych uprzednio ≥ 3 lekami bDMARDs. W grupie PLC nie odnotowano żadnego zgonu. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 78.
Częstość występowania zgonów

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
<i>RA-BEACON (Genovese 2018)</i>	24 tyg.	Ogółem	1 (0,6)*	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zgony wśród chorych leczonych 1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczonych uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa	0 (0,0)	63	0 (0,0)	69	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Zgony wśród chorych leczonych >1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczonych uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa	0 (0,0)	33	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zgony wśród chorych po leczeniu <3 bDMARDs	0 (0,0)	132	0 (0,0)	129	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zgony wśród chorych po leczeniu ≥3 bDMARDs	1 (2,2)*	45	0 (0,0)	47	7,72 (0,15; 389,67)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE

*jeden zgon nastąpił w wyniku zakrzepicy tętnicy podstawnej u 76-letniego chorego z cukrzycą w wywiadzie

3.14.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Po 24 tygodniach terapii ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10,2% chorych w grupie BAR oraz u 7,4% chorych w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Mając na uwadze definicję SAE zawartą w protokole badania (tzn. zdarzenia niekwalifikujące się jako ciężkie zdarzenia niepożądane wg definicji ICH, lecz określone w protokole badania jako SAE) częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniach leczenia wynosiła 2,8% chorych w grupie BAR oraz u 1,1% w grupie PLC. Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Analiza chorych w podgrupach względem wcześniej stosowanego leczenia biologicznego także nie wykazała istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą BAR i PLC.

Najczęściej raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz z kategorii zaburzeń mięśniowo-szkieletowych. Ciężkie zakażenia ogółem wystąpiły u 1,7% i 3,4% chorych leczonych BAR oraz u 1,7% i 2,8% chorych otrzymujących PLC odpowiednio w 12. i 24. tygodniu. Ciężkie zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem w 24 tygodniu wystąpiły natomiast u 1,7% chorych leczonych BAR i 2,3% chorych w grupie kontrolnej. W pozostałych kategoriach zaburzeń w populacji ogólnej odsetek chorych, u których stwierdzono ciężkie zdarzenie niepożądane, nie przekraczał 1,1%. **W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, różnica między grupami nie była istotna statystycznie.**

Analiza chorych w podgrupach względem wcześniej stosowanego leczenia wykazała, że ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano najczęściej u najbardziej obciążonych chorych, tj. uprzednio leczonych 3 lub więcej biologicznymi DMARDs. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniach leczenia w tej podgrupie chorych wyniosła odpowiednio 15,6% chorych w grupie badanej oraz 8,5% chorych w grupie kontrolnej, jednakże różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)										
<i>RA-BEACON (Genovese 2016)</i>	12 tyg.	Ogółem	11 (6,3)	177	7 (4,0)	176	1,60 (0,61; 4,23)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
			18 (10,2)	177	13 (7,4)	176	1,42 (0,67; 2,99)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
<i>RA-BEACON (Genovese 2016)</i>	24 tyg.	SAE wg definicji z protokołu badania*	5 (2,8)	177	2 (1,1)	176	2,53 (0,48; 13,21)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>RA-BEACON (Genovese 2018)</i>		SAE wśród chorych po leczeniu <3 bDMARDs	11 (8,3)	132	9 (7,0)	129	1,21 (0,48; 3,03)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
		SAE wśród chorych po leczeniu ≥3 bDMARDs	7 (15,6)	45	4 (8,5)	47	1,98 (0,54; 7,29)	0,07 (-0,06; 0,20)	n/d	NIE
		SAE wśród chorych leczonych 1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczonych uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa	4 (6,3)	63	4 (5,8)	69	1,10 (0,26; 4,60)	0,01 (-0,08; 0,09)	n/d	NIE
		SAE wśród chorych leczonych >1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczonych uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa	4 (12,1)	33	1 (3,3)	30	4,00 (0,42; 37,99)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Ciężkie zakażenia ogółem	3 (1,7)	177	3 (1,7)	176	0,99 (0,20; 4,99)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	24 tyg.		6 (3,4)	177	5 (2,8)	176	1,20 (0,36; 4,01)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	2 (1,1)	177	0 (0,0)	176	7,39 (0,46; 118,60)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> **	2 (1,1)	177	1 (0,6)	176	2,00 (0,18; 22,26)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	1 (0,6)	177	1 (0,6)	176	0,99 (0,06; 16,02)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenie gronkowcem*	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie żołądka i jelit	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Ropień sromu	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0)	177	2 (1,1)	176	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie zęba	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEACON (Genovese 2018)		Ciężkie zakażenia wśród chorych po leczeniu <3 bDMARDs	4 (3,0)	132	4 (3,1)	129	0,98 (0,24; 3,99)	-0,0007 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Ciężkie zakażenia wśród chorych po leczeniu ≥3 bDMARDs	2 (4,4)	45	1 (2,1)	47	2,14 (0,19; 24,45)	0,02 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
		Ciężkie zakażenia wśród chorych leczonych >1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczonych uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa	2 (6,1)	33	0 (0,0)	30	6,96 (0,42; 114,21)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE
		Ciężkie zakażenia wśród chorych leczonych 1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczonych uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa	0 (0,0)	63	2 (2,9)	69	0,15 (0,01; 2,36)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	1 (0,6)	177	1 (0,6)	176	0,99 (0,06; 16,02)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Niedokrwistość z niedoboru żelaza	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Leukocytoza	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Niedokrwistość pokrwotoczna	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Trombocytopenia	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	177	2 (1,1)	176	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Brak równowagi elektrolitowej	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Hiperglikemia	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Niedożywienie	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	177	2 (1,1)	176	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Stan splątania	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Delirium	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	3 (1,7)	177	0 (0,0)	176	7,43 (0,77; 71,91)	0,02 (-0,005; 0,04)	n/d	NIE
		Ból głowy	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Przemijająca amnezja całkowita	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zakrzepica tętnicy kręgowej	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zakrzepica tętnicy podstawnej mózgu	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika										

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	2 (1,1)	177	0 (0,0)	176	7,39 (0,46; 118,60)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Choroba lokomocyjna	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Pozycyjne zawroty głowy	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	2 (1,1)	177	1 (0,6)	176	2,00 (0,18; 22,26)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Choroba wieńcowa	2 (1,1)	177	0 (0,0)	176	7,39 (0,46; 118,60)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zawał mięśnia sercowego	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Tachykardia	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	177	3 (1,7)	176	0,13 (0,01; 1,29)	-0,02 (-0,04; 0,005)	n/d	NIE
		Nadciśnienie tętnicze	0 (0,0)	177	2 (1,1)	176	0,13 (0,01; 2,15)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Przełom nadciśnieniowy	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	1 (0,6)	177	1 (0,6)	176	0,99 (0,06; 16,02)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Ból opłucnowy	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Masa w płucach	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Biegunka*	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nieprawidłowa czynność wątroby*	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	3 (1,7)	177	4 (2,3)	176	0,74 (0,16; 3,36)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Reumatoidalne zapalenie stawów	2 (1,1)	177	3 (1,7)	176	0,66 (0,11; 3,99)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Ból stawów*	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie błony maziowej	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie kości i stawów	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Niewydolność nerek	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ogółem	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Powikłanie związane z wyrobem medycznym	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>RA-BEACON (Genovese 2016)</i>	24 tyg.	Ogółem	2 (1,1)	177	1 (0,6)	176	2,00 (0,18; 22,26)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zmniejszenie masy ciała	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Zwiększenie stężenia CPK we krwi	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>RA-BEACON (Genovese 2016)</i>	24 tyg.	Ogółem	2 (1,1)	177	1 (0,6)	176	2,00 (0,18; 22,26)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Wypadek przy pracy	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Stłuczenie kości	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Wstrząs mózgu	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Upadek	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Rana szarpana	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Stłuczenie serca	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Wypadek drogowy	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Zatrucie alkoholem	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Złamanie kończyny dolnej	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Złamanie kości łokciowej	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Złamanie kości krzyżowej	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Złamanie kości twarzy	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Złamanie kręgosłupa	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Złamanie panewki	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Złamanie ręki	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

*SAE wg definicji zgodnej z protokołem badania

3.14.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia

Częstość rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych była niewielka i wyniosła w 24. tygodniu 6,2% i 4,0% chorych odpowiednio w grupie BAR i PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Po 12 tygodniach terapii zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u 67,2% chorych w grupie BAR oraz u 54,5% chorych w grupie PLC. Po 24 tygodniach leczenia odsetki te wynosiły 77,4% w grupie chorych stosujących baricytynib oraz 63,6% w grupie chorych otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Równocześnie należy zauważyć, że w badaniu brali udział chorzy z populacji bardzo obciążonej, tj. po terapii kilkoma lekami z grupy bDMARDs. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia <3 lekami bDMARDs oraz w podgrupie chorych po niepowodzeniu ≥3 lekami bDMARDs odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść BAR w częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Należy wziąć pod uwagę, że wyniki właśnie tych chorych z najbardziej obciążonej populacji mogły wpłynąć niekorzystnie na wyniki uzyskane w populacji ogólnej.

W przypadku pozostałych podgrup chorych uwzględniających wcześniej stosowane leczenie (chorzy leczeni 1 lub >1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczeni uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory anty-TNF) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą BAR i PLC.

Najwięcej zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniach terapii, raportowano w kategoriach zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 70 (39,5%) chorych w grupie BAR oraz 55 (31,3%) chorych w grupie PLC. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia u chorych najczęściej występowały: ból głowy (7,3% w grupie BAR vs 6,3% w grupie PLC), zapalenie oskrzeli (5,6% w grupie BAR vs 3,4% w grupie PLC), zakażenie górnych dróg oddechowych (5,6% w grupie BAR vs 4,5% w grupie PLC) oraz zakażenie dróg moczowych (5,6% vs 3,4%). W przypadku pozostałych zdarzeń częstość ich występowania w grupie BAR nie przekraczała 5,1%. Różnica między grupą interwencji badanej a grupą komparatora nie była istotna statystycznie.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 80. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia										
<i>RA-BEACON (Genovese 2016)</i>	12 tyg.	Ogółem	119 (67,2)	177	96 (54,5)	176	1,71 (1,11; 2,63)	0,13 (0,03; 0,23)	7 (4; 33)	TAK
	24 tyg.		137 (77,4)	177	112 (63,6)	176	1,96 (1,23; 3,12)	0,14 (0,04; 0,23)	7 (4; 25)	TAK
<i>RA-BEACON (Genovese 2018)</i>	12 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	9 (5,1)	177	4 (2,3)	176	2,30 (0,70; 7,62)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
	24 tyg.		11 (6,2)	177	7 (4,0)	176	1,60 (0,61; 4,23)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		TEAE wśród chorych leczonych 1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczonych uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa	46 (73,0)	63	42 (60,9)	69	1,74 (0,83; 3,64)	0,12 (-0,04; 0,28)	n/d	NIE
		TEAE wśród chorych leczonych >1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczonych uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa	24 (72,7)	33	21 (70,0)	30	1,14 (0,38; 3,41)	0,03 (-0,20; 0,25)	n/d	NIE
		TEAE wśród chorych po leczeniu <3 bDMARDs	98 (74,2)	132	79 (61,2)	129	1,82 (1,08; 3,09)	0,13 (0,02; 0,24)	7 (4; 50)	TAK
	TEAE wśród chorych po leczeniu ≥3 bDMARDs	39 (86,7)	45	33 (70,2)	47	2,76 (0,95; 7,98)	0,16 (0,0003; 0,33)	6 (3; 3333)	TAK	

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Zakażenia ogółem	48 (27,1)	177	35 (19,9)	176	1,50 (0,91; 2,46)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	4 (2,3)	177	1 (0,6)	176	4,05 (0,45; 36,57)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	24 tyg.	Zakażenia ogółem	70 (39,5)	177	55 (31,3)	176	1,44 (0,93; 2,23)	0,08 (-0,02; 0,18)	n/d	NIE
		Zapalenie oskrzeli*	10 (5,6)	177	6 (3,4)	176	1,70 (0,60; 4,77)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych*	10 (5,6)	177	8 (4,5)	176	1,26 (0,48; 3,26)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych*	10 (5,6)	177	6 (3,4)	176	1,70 (0,60; 4,77)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła*	9 (5,1)	177	7 (4,0)	176	1,29 (0,47; 3,55)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie żołądka i jelit*	7 (4,0)	177	3 (1,7)	176	2,37 (0,60; 9,33)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> *	7 (4,0)	177	2 (1,1)	176	3,58 (0,73; 17,49)	0,03 (-0,005; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła*	5 (2,8)	177	0 (0,0)	176	7,52 (1,29; 43,83)	0,03 (0,002; 0,05)	33 (20; 500)	TAK
		Grypa*	8 (4,5)	177	2 (1,1)	176	4,12 (0,86; 19,67)	0,03 (-0,0005; 0,07)	n/d	NIE
		Zapalenie zatok*	4 (2,3)	177	1 (0,6)	176	4,05 (0,45; 36,57)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		Kandydoza pochwy i sromu*	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEACON (Genovese 2018)		Zakażenia wśród chorych leczonych 1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczonych uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa	23 (36,5)	63	19 (27,5)	69	1,51 (0,72; 3,16)	0,09 (-0,07; 0,25)	n/d	NIE
		Zakażenia wśród chorych leczonych >1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczonych uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa	8 (24,2)	33	9 (30,0)	30	0,75 (0,24; 2,28)	-0,06 (-0,28; 0,16)	n/d	NIE
		Zakażenia wśród chorych po leczeniu <3 bDMARDs	49 (37,1)	132	38 (29,5)	129	1,41 (0,84; 2,37)	0,08 (-0,04; 0,19)	n/d	NIE
		Zakażenia wśród chorych po leczeniu ≥3 bDMARDs	21 (46,7)	45	17 (36,2)	47	1,54 (0,67; 3,56)	0,10 (-0,10; 0,31)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Nowotwór złośliwy	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		2 (1,1)	177	0 (0,0)	176	7,39 (0,46; 118,60)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	12 tyg.	Nowotwór skóry inny niż czerniak	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		2 (1,1)	177	0 (0,0)	176	7,39 (0,46; 118,60)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BEACON</i> (<i>Genovese 2016</i>)	24 tyg.	Niedokrwistość*	1 (0,6)	177	2 (1,1)	176	0,49 (0,04; 5,50)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>RA-BEACON</i> (<i>Genovese 2016</i>)	24 tyg.	Hipercholesterolemia*	7 (4,0)	177	2 (1,1)	176	3,58 (0,73; 17,49)	0,03 (-0,005; 0,06)	n/d	NIE
		Hiperlipidemia*	5 (2,8)	177	1 (0,6)	176	5,09 (0,59; 43,99)	0,02 (-0,004; 0,05)	n/d	NIE
		Zwiększenie masy ciała*	3 (1,7)	177	1 (0,6)	176	3,02 (0,31; 29,29)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>RA-BEACON</i> (<i>Genovese 2016</i>)	24 tyg.	Ból głowy*	13 (7,3)	177	11 (6,3)	176	1,19 (0,52; 2,73)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>RA-BEACON</i> (<i>Genovese 2016</i>)	12 tyg.	Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. <i>major adverse cardiovascular event</i>)	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.		2 (1,1)	177	0 (0,0)	176	7,39 (0,46; 118,60)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Nadciśnienie*		9 (5,1)	177	6 (3,4)	176	1,52 (0,53; 4,36)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>RA-BEACON</i> (<i>Genovese 2016</i>)	24 tyg.	Ból jamy ustnej i gardła*	5 (2,8)	177	2 (1,1)	176	2,53 (0,48; 13,21)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		Kaszel*	5 (2,8)	177	6 (3,4)	176	0,82 (0,25; 2,75)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
		Nieżyt nosa*	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nudności*	10 (5,6)	177	5 (2,8)	176	2,05 (0,69; 6,12)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
		Biegunka*	7 (4,0)	177	12 (6,8)	176	0,56 (0,22; 1,46)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
		Ból w nadbrzuchu*	4 (2,3)	177	1 (0,6)	176	4,05 (0,45; 36,57)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		Wymioty*	4 (2,3)	177	2 (1,1)	176	2,01 (0,36; 11,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Zapalenie błony śluzowej żołądka	4 (2,3)	177	0 (0,0)	176	7,47 (1,04; 53,51)	0,02 (-0,002; 0,05)	n/d	NIE
		Zaparcia*	3 (1,7)	177	4 (2,3)	176	0,74 (0,16; 3,36)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Ból brzucha	0 (0,0)	177	4 (2,2)	176	0,13 (0,02; 0,95)	-0,02 (-0,05; 0,002)	n/d	NIE	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Wysypka*	2 (1,1)	177	2 (1,1)	176	0,99 (0,14; 7,14)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
RA-BEACON (Genovese 2016)	24 tyg.	Ból pleców*	6 (3,4)	177	6 (3,4)	176	0,99 (0,31; 3,14)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Reumatoidalne zapalenie stawów*	9 (5,1)	177	10 (5,7)	176	0,89 (0,35; 2,24)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
		Ból stawów*	5 (2,8)	177	8 (4,5)	176	0,61 (0,20; 1,90)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
		Ból mięśni*	4 (2,3)	177	1 (0,6)	176	4,05 (0,45; 36,57)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Ból kończyny*	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Skurcze mięśni*	4 (2,3)	177	2 (1,1)	176	2,01 (0,36; 11,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>RA-BEACON (Genovese 2016)</i>	24 tyg.	Zmęczenie*	3 (1,7)	177	5 (2,8)	176	0,59 (0,14; 2,51)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		Gorączka*	3 (1,7)	177	1 (0,6)	176	3,02 (0,31; 29,29)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>RA-BEACON (Genovese 2016)</i>	24 tyg.	Zwiększenie stężenia CPK we krwi*	6 (3,4)	177	1 (0,6)	176	6,14 (0,73; 51,54)	0,03 (-0,0007; 0,06)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność AspAT*	5 (2,8)	177	0 (0,0)	176	7,52 (1,29; 43,83)	0,03 (0,002; 0,05)	33 (20; 500)	TAK
		Zwiększona aktywność AIAT*	4 (2,3)	177	1 (0,6)	176	4,05 (0,45; 36,57)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>RA-BEACON (Genovese 2016)</i>	24 tyg.	Uraz*	1 (0,6)	177	4 (2,3)	176	0,24 (0,03; 2,21)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE

*w publikacji wyszczególniono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które wystąpiły u $\geq 2\%$ chorych otrzymujących BAR

3.14.4. Wyniki badań laboratoryjnych

W ramach badania *RA-BEACON* oceniano wartości badań laboratoryjnych po 12 i 24 tygodniach terapii. Stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic między grupami na niekorzyść BAR w ocenie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących częstości występowania obniżonej liczby neutrofilii wśród chorych w grupie ryzyka oraz neutropenii I stopnia. Należy jednak zauważyć, że częstość występowania nieprawidłowości nie przekraczała 10,4% w grupie BAR. W przypadku częstości występowania nieprawidłowości o wyższym stopniu nasilenia nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść interwencji badanej występowały także w przypadku podwyższonej aktywności AIAT (tylko w 12 tygodniu), podwyższonej aktywności kinazy fosfokreatynowej (CPK) wśród chorych w grupie ryzyka oraz podwyższonej aktywności CPK I stopnia, a także w przypadku podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL u chorych w grupie ryzyka oraz częstości występowania stężenia cholesterolu frakcji LDL, które było bliskie prawidłowemu, a także w przypadku stężenia granicznego i wysokiego frakcji LDL. Należy przy tym podkreślić, że w żadnym przypadku nie były to nieprawidłowości o najwyższym możliwym stopniu nasilenia. W przypadku większości tych nieprawidłowości stopień ich nasilenia określono jako pierwszy, tzn. najłagodniejszy z możliwych. Dodatkowo autorzy publikacji *Genovese 2016* zamieścili informację, że w przypadku większości wyników laboratoryjnych obserwowane nieprawidłowości miały charakter przejściowy.

Nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących obniżenia stężenia hemoglobiny, liczby limfocytów, liczby płytek krwi, podwyższonego stężenia kreatyniny oraz stężenia cholesterolu frakcji HDL.

Przy interpretacji poniższych wyników należy również mieć na uwadze, że zgodnie z definicjami zawartymi w protokole badania każde zdarzenie niepożądane lub nieprawidłowość w wynikach laboratoryjnych prowadzące do przerwania leczenia były zgłaszane jako ciężkie zdarzenie niepożądane. W przypadku wyników badań diagnostycznych odnotowano tylko jeden taki przypadek (zaburzona funkcja wątroby) w grupie BAR. Można zatem wnioskować,

że w znacznej liczbie przypadków nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych nie były przyczyną przerywania leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81.
Częstość występowania nieprawidłowych wartości w wynikach laboratoryjnych

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wyniki badań laboratoryjnych – stężenie hemoglobiny**										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Obniżone stężenie hemoglobiny (niedokrwistość) u chorych w grupie ryzyka**	28 (20,3)	138	23 (16,1)	143	1,33 (0,72; 2,44)	0,04 (-0,05; 0,13)	n/d	NIE
	24 tyg.		35 (25,4)	138	30 (21,0)	143	1,28 (0,73; 2,23)	0,04 (-0,05; 0,14)	n/d	NIE
	12 tyg.	Niedokrwistość I stopnia (stężenie hemoglobiny pomiędzy ≥10 a <12 g/dl u kobiet lub <13,5 g/dl u mężczyzn)	31 (17,5)	177	27 (15,3)	176	1,17 (0,67; 2,06)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
	24 tyg.		41 (23,2)	177	36 (20,5)	176	1,17 (0,71; 1,94)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
	12 tyg.	Niedokrwistość II stopnia (stężenie hemoglobiny pomiędzy ≥8 a <10 g/dl)	9 (5,1)	177	6 (3,4)	176	1,52 (0,53; 4,36)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	24 tyg.		12 (6,8)	177	8 (4,5)	176	1,53 (0,61; 3,83)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
	12 tyg.	Niedokrwistość III stopnia (stężenie hemoglobiny pomiędzy ≥6,5 a <8 g/dl)	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	12 tyg.	Niedokrwistość IV stopnia (stężenie hemoglobiny <6,5 g/dl)	0 (0,0)	177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
24 tyg.	0 (0,0)		177	1 (0,6)	176	0,13 (0,003; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
Wyniki badań laboratoryjnych – liczba neutrofilii**										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Obniżona liczba neutrofilii (neutropenia) u chorych w grupie ryzyka**	14 (8,1)	173	2 (1,1)	175	7,62 (1,70; 34,04)	0,07 (0,03; 0,11)	NNH=14 (9; 33)	TAK p≤0,01*
	24 tyg.		18 (10,4)	173	3 (1,7)	175	6,66 (1,92; 23,04)	0,09 (0,04; 0,14)	NNH=11 (7; 25)	TAK p≤0,001*

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	12 tyg.	Neutropenia I stopnia (liczba neutrofilii pomiędzy ≥1500/m ³ a <2000/m ³)	9 (5,1)	177	1 (0,6)	176	9,38 (1,17; 74,80)	0,05 (0,01; 0,08)	NNH=20 (12; 100)	TAK
	24 tyg.		13 (7,3)	177	2 (1,1)	176	6,90 (1,53; 31,03)	0,06 (0,02; 0,10)	NNH=16 (10; 50)	TAK
	12 tyg.	Neutropenia II stopnia (liczba neutrofilii pomiędzy ≥1000/m ³ a <1500/m ³)	6 (3,4)	177	1 (0,6)	176	6,14 (0,73; 51,54)	0,03 (-0,0007; 0,06)	n/d	NIE
	24 tyg.		7 (4,0)	177	1 (0,6)	176	7,21 (0,88; 59,19)	0,03 (0,003; 0,06)	n/d	NIE
	12 tyg.	Neutropenia III stopnia (liczba neutrofilii pomiędzy ≥500/m ³ a <1000/m ³)	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Wyniki badań laboratoryjnych – liczba limfocytów**										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Obniżona liczba limfocytów (limfocytopenia) u chorych w grupie ryzyka**	7 (4,1)	170	8 (5,0)	159	0,81 (0,29; 2,29)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
	24 tyg.		12 (7,1)	170	13 (8,2)	159	0,85 (0,38; 1,93)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
	12 tyg.	Limfocytopenia I stopnia (liczba limfocytów pomiędzy ≥800/m ³ a <1100/m ³)	15 (8,5)	177	22 (12,5)	176	0,65 (0,32; 1,30)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.		22 (12,4)	177	32 (18,2)	176	0,64 (0,35; 1,15)	-0,06 (-0,13; 0,02)	n/d	NIE
	12 tyg.	Limfocytopenia II stopnia (liczba limfocytów pomiędzy ≥500/m ³ a <800/m ³)	4 (2,3)	177	7 (4,0)	176	0,56 (0,16; 1,94)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.		7 (4,0)	177	10 (5,7)	176	0,68 (0,25; 1,84)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
	12 tyg.	Limfocytopenia III stopnia (liczba limfocytów pomiędzy ≥200/m ³ a <500/m ³)	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Wyniki badań laboratoryjnych – liczba płytek krwi										

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Liczba płytek krwi >600 000/m ³ (trombocytoza)	5 (2,8)	177	3 (1,7)	176	1,68 (0,39; 7,12)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	24 tyg.		6 (3,4)	177	7 (4,0)	176	0,85 (0,28; 2,57)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Wyniki badań laboratoryjnych – aktywność AIAT**										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Podwyższona aktywność AIAT u chorych w grupie ryzyka**	18 (11,1)	161	7 (4,5)	155	2,66 (1,08; 6,56)	0,07 (0,01; 0,13)	NNH=14 (7; 100)	TAK p≤0,05
	24 tyg.		27 (16,8)	161	15 (9,7)	155	1,88 (0,96; 3,69)	0,07 (-0,003; 0,15)	n/d	NIE
	12 tyg.	Podwyższona aktywność AIAT pomiędzy >GGN a ≤2,5×GGN (stopień I)	18 (10,2)	177	7 (4,0)	176	2,73 (1,11; 6,72)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK
	24 tyg.		25 (14,1)	177	15 (8,5)	176	1,77 (0,90; 3,48)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
	12 tyg.	Podwyższona aktywność AIAT pomiędzy >2,5×GGN a ≤5×GGN (stopień II)	3 (1,7)	177	0 (0,0)	176	7,43 (0,77; 71,91)	0,02 (-0,005; 0,04)	n/d	NIE
	24 tyg.		5 (2,8)	177	0 (0,0)	176	7,52 (1,29; 43,83)	0,03 (0,002; 0,05)	NNH=33 (20; 500)	TAK
Wyniki badań laboratoryjnych – stężenie kreatyniny**										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Podwyższone stężenie kreatyniny u chorych w grupie ryzyka**	2 (1,1)	175	1 (0,6)	169	1,94 (0,17; 21,62)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	24 tyg.		7 (4,0)	175	3 (1,8)	169	2,31 (0,59; 9,07)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
	12 tyg.	Podwyższone stężenie kreatyniny pomiędzy >GGN a ≤1,5×GGN (stopień I)	2 (1,1)	177	1 (0,6)	176	2,00 (0,18; 22,26)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	24 tyg.		6 (3,4)	177	3 (1,7)	176	2,02 (0,50; 8,22)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	12 tyg.	Podwyższone stężenie kreatyniny pomiędzy >1,5×GGN a ≤3×GGN (stopień II)	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	12 tyg.	Podwyższone stężenie kreatyniny pomiędzy	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	24 tyg.	>3×GGN a ≤6×GGN (stopień III)	1 (0,6)	177	0 (0,0)	176	7,35 (0,15; 370,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Wyniki badań laboratoryjnych – aktywność kinazy fosfokreatynowej (CPK)**										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej (CPK) u chorych w grupie ryzyka**	50 (30,1)	166	13 (8,1)	161	4,91 (2,54; 9,46)	0,22 (0,14; 0,30)	NNH=4 (3; 7)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		68 (41,0)	166	22 (13,7)	161	4,38 (2,54; 7,57)	0,27 (0,18; 0,36)	NNH=3 (2; 5)	TAK p≤0,001*
	12 tyg.	Podwyższona aktywność CPK pomiędzy >GGN a ≤2,5×GGN (stopień I)	44 (24,9)	177	11 (6,3)	176	4,96 (2,47; 9,98)	0,19 (0,11; 0,26)	NNH=5 (3; 9)	TAK
	24 tyg.		59 (33,3)	177	17 (9,7)	176	4,68 (2,59; 8,43)	0,24 (0,15; 0,32)	NNH=4 (3; 6)	TAK
	12 tyg.	Podwyższona aktywność CPK pomiędzy >2,5×GGN a ≤5×GGN (stopień II)	8 (4,5)	177	2 (1,1)	176	4,12 (0,86; 19,67)	0,03 (-0,0005; 0,07)	n/d	NIE
	24 tyg.		10 (5,6)	177	5 (2,8)	176	2,05 (0,69; 6,12)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
	12 tyg.	Podwyższona aktywność CPK pomiędzy >5×GGN a ≤10×GGN (stopień III)	2 (1,1)	177	0 (0,0)	176	7,39 (0,46; 118,60)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	24 tyg.		2 (1,1)	177	1 (0,6)	176	2,00 (0,18; 22,26)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	12 tyg.	Podwyższona aktywność CPK >10×GGN (stopień IV)	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		1 (0,6)	177	1 (0,6)	176	0,99 (0,06; 16,02)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Wyniki badań laboratoryjnych – stężenie cholesterolu frakcji LDL***										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych w grupie ryzyka**	37 (33,6)	110	10 (10,6)	94	4,26 (1,98; 9,16)	0,23 (0,12; 0,34)	NNH=4 (2; 8)	TAK p≤0,001*
	24 tyg.		44 (38,9)	113	16 (16,5)	97	3,23 (1,68; 6,22)	0,22 (0,11; 0,34)	NNH=4 (2; 9)	TAK p≤0,001*

Badanie	OBS	Podgrupa	BAR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	12 tyg.	Stężenie cholesterolu frakcji LDL pomiędzy ≥100 a <130 mg/dl (bliskie prawidłowemu)	15 (10,0)	150	5 (3,0)	167	3,60 (1,28; 10,16)	0,07 (0,02; 0,12)	NNH=14 (8; 50)	TAK
	24 tyg.		16 (10,0)	160	8 (5,0)	160	2,11 (0,88; 5,08)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
	12 tyg.	Stężenie cholesterolu frakcji LDL pomiędzy ≥130 a <160 mg/dl (graniczne)	28 (18,1)	155	4 (b/d)^	b/d^	b/d	b/d	b/d	b/d
	24 tyg.		33 (20,0)	165	8 (5,0)	160	4,75 (2,12; 10,64)	0,15 (0,08; 0,22)	NNH=6 (4; 12)	TAK
	12 tyg.	Stężenie cholesterolu frakcji LDL pomiędzy ≥160 a <190 mg/dl (wysokie)	22 (14,0)	157	8 (5,0)	160	3,10 (1,33; 7,18)	0,09 (0,03; 0,15)	NNH=11 (6; 33)	TAK
	24 tyg.		26 (16,1)	162	11 (7,0)	157^	2,54 (1,21; 5,33)	0,09 (0,02; 0,16)	NNH=11 (6; 50)	TAK
	12 tyg.	Stężenie cholesterolu frakcji LDL ≥190 mg/dl (bardzo wysokie)	9 (6,0)	150	6 (4,0)	150	1,53 (0,53; 4,42)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
	24 tyg.		14 (9,0)	155^	6 (4,0)	150	2,38 (0,89; 6,38)	0,05 (-0,005; 0,11)	n/d	NIE
Wyniki badań laboratoryjnych – stężenie cholesterolu frakcji HDL***										
RA-BEACON (Genovese 2016)	12 tyg.	Obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL u chorych w grupie ryzyka**	2 (1,4)	146	6 (4,6)	130	0,29 (0,06; 1,45)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		5 (3,3)	150	8 (6,0)	133	0,54 (0,17; 1,69)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
	12 tyg.	Stężenie cholesterolu frakcji HDL pomiędzy ≥40 a <60 mg/dl (prawidłowe)	5 (3,0)	167^	13 (9,0)	144^	0,31 (0,11; 0,89)	-0,06 (-0,11; -0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		8 (5,0)	160	15 (10,0)	150	0,47 (0,19; 1,15)	-0,05 (-0,11; 0,01)	n/d	NIE
	12 tyg.	Stężenie cholesterolu frakcji HDL <40 mg/dl (niskie)	2 (1,1)	177^	6 (4,0)	150	0,27 (0,05; 1,38)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
	24 tyg.		5 (3,0)	166^	8 (5,0)	160	0,59 (0,19; 1,84)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE

*p-wartość podana przez autorów publikacji (obliczona za pomocą dokładnego testu Fishera)

**dane dotyczą najcięższego stopnia nasilenia nieprawidłowości wg CTCAE, które odnotowano u chorych w czasie leczenia w dowolnym momencie, aż do czasu zastosowania terapii ratunkowej

***dane dotyczą najcięższego stopnia nasilenia nieprawidłowości wg NCEP, które odnotowano u chorych w czasie leczenia w dowolnym momencie, aż do czasu zastosowania terapii ratunkowej

^w publikacji podano wartość 123%, prawdopodobnie jest to błąd edytorski, ze względu na brak odsetka nie możliwe było oszacowanie N

^^podane odsetki, u których wystąpiło zdarzenie uniemożliwiają przyjęcie jednej wartości N. W związku z tym przyjęto podejście konserwatywne i podano najmniejsze N w przypadku grupy BAR oraz największe N w przypadku grupy PLC

3.14.4.1. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

W badaniu *RA-BEACON* po 24 tygodniach terapii nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą BAR i PLC w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego względem wartości początkowych.

Poniższa tabela zawiera dane szczegółowe.

Tabela 82.
Zmiana ryzyka sercowo-naczyniowego względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BAR		PLC		MD (95% CI)	IS^^
		Średnia^ (SD)	N	Średnia^ (SD)	N		
Ryzyko sercowo-naczyniowe wg skali Framingham							
<i>RA-BEACON (Taylor 2018)</i>	24 tyg.	0,63 (3,75*)	137	-0,24 (4,38*)	126	0,87 (-0,12; 1,86)	NIE
Ryzyko sercowo-naczyniowe wg skali Reynoldsa							
<i>RA-BEACON (Taylor 2018)</i>	24 tyg.	-0,69 (3,04*)	137	-0,32 (3,26*)	126	-0,37 (-1,13; 0,39)	NIE

*SD przeliczone z SE

^średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów. Dane cenzurowano w momencie zastosowania terapii ratunkowej

^^istotność statystyczna określona przez autorów badania

3.15. Długookresowa ocena skuteczności baricytynibu

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki badania *RA-BEYOND* zawierającego dane pozwalające na ocenę długookresowej skuteczności stosowania baricytynibu z csDMARDs, u chorych, którzy ukończyli pełny cykl leczenia w ramach badania *RA-BEAM* (publikacje *Smolen 2020*, *Van der Heijde 2019*) lub *RA-BUILD* (publikacje *Van der Heijde 2019*, *Van der Heijde 2018*). Długoterminową ocenę skuteczności baricytynibu przedstawiono względem:

- remisja aktywności choroby;
- niska aktywność choroby;
- ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI;
- ocena progresji radiologicznej.

W przypadku populacji chorych badania *RA-BEAM* chorzy otrzymywali terapię BAR+csDMARD przez łączny czas 148 tygodni (około 3 lata).

Mając na uwadze ocenianą interwencję w ramach niniejszego raportu na podstawie badania *RA-BUILD* zaprezentowano jedynie wyniki odpowiadające ścieżce leczenia BAR 4 mg → BAR 4 mg, tj. dla chorych leczonych BAR w dawce 4 mg w badaniach *RA-BEAM* i *RA-BUILD*, którzy kontynuowali jego stosowanie w niezmienionej dawce w badaniu *RA-BEYOND*.

Wyniki zaprezentowano poniżej.

3.15.1. Remisja aktywności choroby

Po 148 tygodniach remisja aktywności choroby według skali SDAI została odnotowana u 24,2% chorych w przypadku analizy *non-responder imputation*, w której chorych z koniecznością przerwania leczenia klasyfikowano jako chorych bez odpowiedzi oraz u 33,1% chorych w przypadku analizy *completer*, która obejmowała wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 83.
Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali SDAI

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD	
			n (%)***	N
Wynik w skali SDAI ≤3,3				
RA-BEYOND (Smolen 2020)	148 tyg.	Remisji aktywności choroby w skali SDAI (analiza NRI*)	118 (24,2)	487
		Remisja aktywności choroby w skali SDAI (analiza wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie**)	161 (33,1)	487

*ang. *non-responder imputation*, w analizie NRI chorych, u których nastąpiła konieczność przerwania leczenia uznawano za chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na terapię

**ang. *completer analysis*. W analizie uwzględniono wszystkich chorych, dla których dostępne były dane (zgodnie z obserwacją) w ocenianym punkcie czasowym

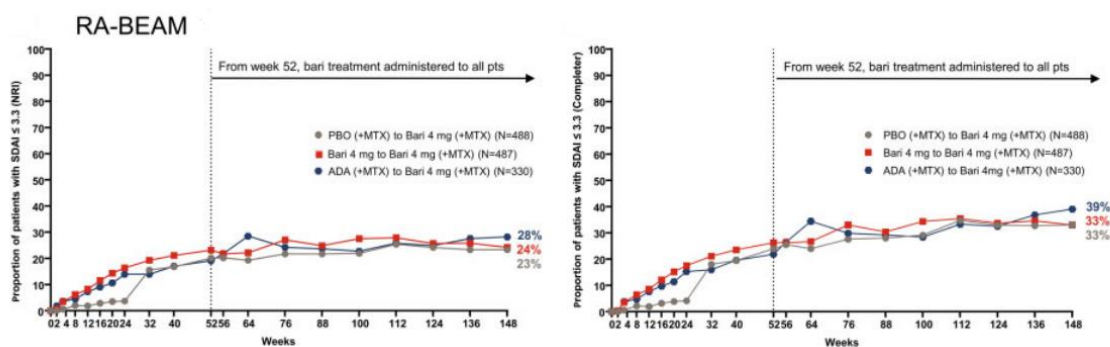
***liczbę n obliczono samodzielnie na podstawie podanych przez autorów odsetków

Na poniższym rysunku zaprezentowano zmianę częstości występowania remisji aktywności choroby w skali SDAI w populacji chorych badania *RA-BEYOND* uprzednio leczonych w ramach badania *RA-BEAM*. Wyniki badania *RA-BEYOND* wskazują na utrzymywanie się na zbliżonym poziomie częstości remisji aktywności choroby w skali SDAI u chorych poddanych

terapii BAR+csDMARD w kilkuletnim okresie obserwacji (łącznie 149 tygodni) w porównaniu do wyników otrzymanych po zakończeniu badania RA-BEAM (52 tygodnie).

Szczegóły zostały zamieszczone na rysunku poniżej.

Rysunek 10.
Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali SDAI



Źródło: publikacja Smolen 2020

3.15.2. Niska aktywność choroby

Po 148 tygodniach leczenia BAR+csDMARD niska aktywność choroby według skali SDAI została stwierdzona u 59,3% chorych mając na uwadze wyniki analizy *non-responder imputation*, w której chorych z koniecznością przerwania leczenia klasyfikowano jako chorych bez odpowiedzi oraz u 80,9% chorych w przypadku analizy *completer*, która obejmowała wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie.

Poniższa tabela zawiera dane szczegółowe.

Tabela 84.
Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali SDAI

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD	
			n (%)	N
Wynik w skali SDAI ≤11				
RA-BEYOND (Smolen 2020)	148 tyg.	Niska aktywność choroby w skali SDAI (analiza NRI*)	289 (59,3)	487

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD	
			n (%)	N
		Niska aktywność choroby w skali SDAI (analiza wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie**)	394 (80,9)	487

*ang. *non-responder imputation*, w analizie NRI chorych, u których nastąpiła konieczność przerwania leczenia uznawano za chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na terapię

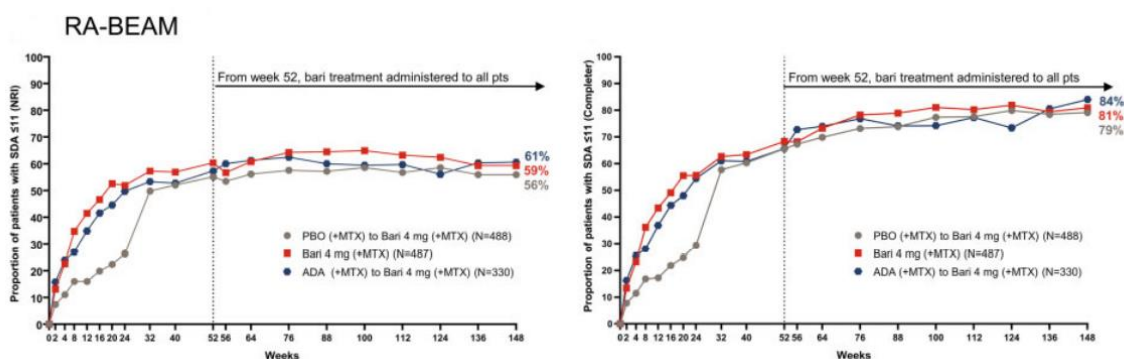
**ang. *completer analysis*. W analizie uwzględniono wszystkich chorych, dla których dostępne były dane (zgodnie z obserwacją) w ocenianym punkcie czasowym

Na poniższych wykresach zaprezentowano zmianę częstości występowania niskiej aktywności choroby w skali SDAI w populacji chorych badania *RA-BEYOND* uprzednio leczonych w ramach badania *RA-BEAM*. Mając na uwadze analizę typu *non-responder imputation* (po lewej stronie) wyniki badania *RA-BEYOND* wskazują na utrzymywanie się na zbliżonym poziomie częstości niskiej aktywności choroby w skali SDAI u chorych poddanych terapii BAR+csDMARD w kilkuletnim okresie obserwacji (łącznie 149 tygodni) w porównaniu do wyników otrzymanych po zakończeniu badania *RA-BEAM* (52 tygodnie). W przypadku analizy typu *completer* odsetek chorych z niską aktywnością choroby ulegał dalszemu wzrostowi w tygodniach 52-148 (na podstawie publikacji Smolen 2020).

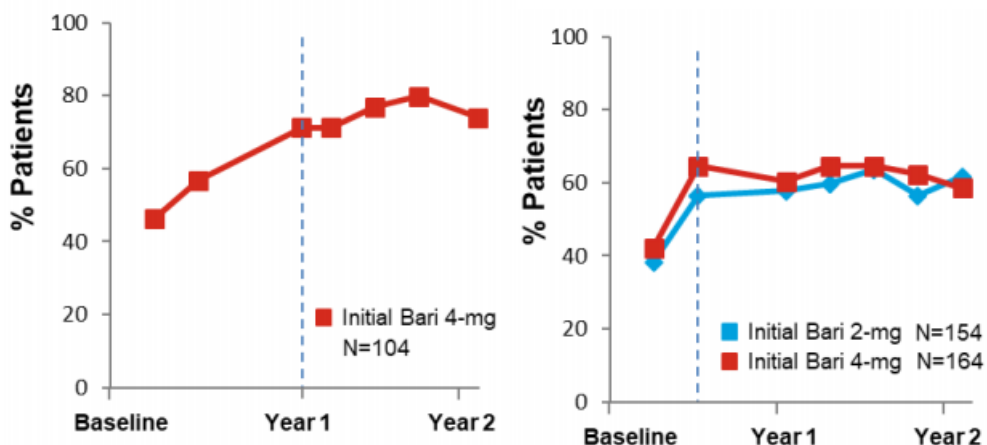
Informacje w publikacji *Van der Heijde 2019* potwierdzają powyżej odnotowane tendencje. Odsetek chorych z niską aktywnością choroby utrzymywał się na zbliżonym poziomie pomiędzy pierwszym a drugim rokiem obserwacji badania *RA-BEYOND*, zarówno w przypadku populacji badania *RA-BEAM* (po lewej stronie), jak i *RA-BUILD* (po prawej stronie).

Na rysunku poniżej zaprezentowane zostały szczegółowe dane.

Rysunek 11.
Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali SDAI



Źródło: publikacja *Smolen 2020*



Źródło: publikacja Van der Heijde 2019

3.15.3. Ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI

Częstość występowania wyniku wskaźnika HAQ-DI $\leq 0,5$ pkt (ocena jakości życia) po 148 tygodniach terapii BAR+csDMARD wynosiła 38% (analiza NRI) oraz ok. 51% (analiza wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 85.
Częstość występowania wartości wskaźnika HAQ-DI $\leq 0,5$ pkt

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD	
			n (%)	N
Wskaźnik HAQ-DI $\leq 0,5$				
RA-BEYOND (Smolen 2020)	148 tyg.	Remisji aktywności choroby w skali SDAI (analiza NRI*)	185 (38,0)	487
		Remisja aktywności choroby w skali SDAI (analiza wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie**)	248 (50,9)	487

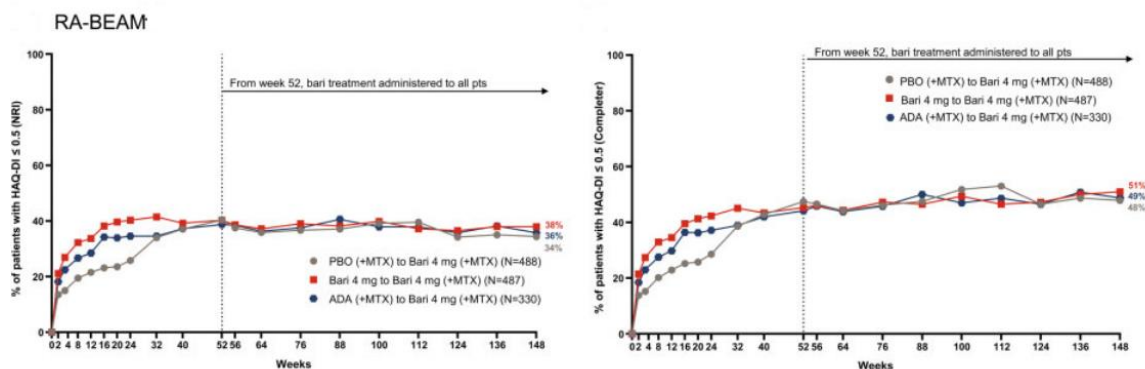
*ang. *non-responder imputation*, w analizie NRI chorych, u których nastąpiła konieczność przerwania leczenia uznawano za chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na terapię

**ang. *completer analysis*. W analizie uwzględniono wszystkich chorych, dla których dostępne były dane (zgodnie z obserwacją) w ocenianym punkcie czasowym

Po 148 tygodniach terapii BAR+csDMARD wśród chorych leczonych uprzednio w ramach badania *RA-BEAM* nadal obserwowano utrzymujący się korzystny efekt terapeutyczny BAR.

Na poniższym rysunku znajdują się szczegółowe wyniki.

Rysunek 12.
Częstość występowania wartości wskaźnika HAQ-DI $\leq 0,5$ pkt

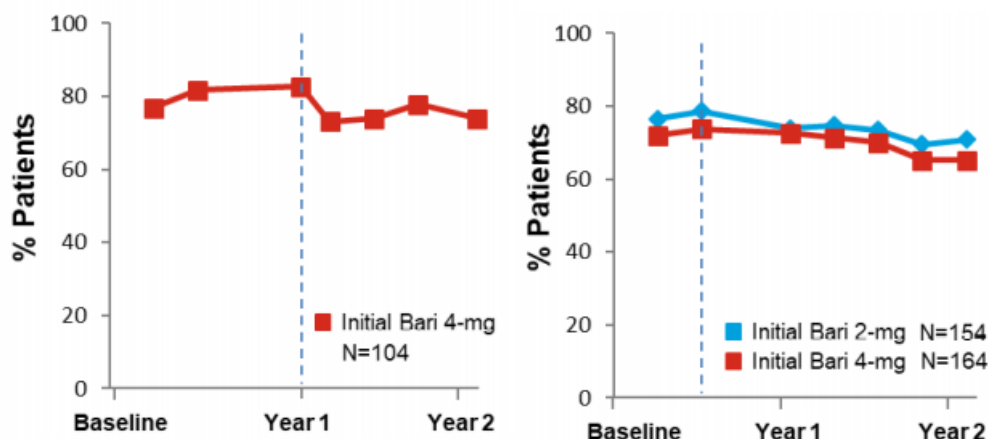


Źródło: publikacja *Smolen 2020*

Na poniższych wykresach zaprezentowano częstość uzyskiwania istotnej klinicznie poprawy wskaźnika HAQ-DI (o $\geq 0,22$ pkt) w czasie badania *RA-BEYOND*. Zarówno w przypadku populacji badania *RA-BEAM* (po lewej), jak i *RA-BUILD* (po prawej) odsetek chorych, który osiągnął ten punkt końcowy utrzymywał się na podobnym poziomie aż do 2 lat obserwacji.

Rysunek 13.

Częstość występowania zmiany wartości wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt



Źródło: publikacja *Van der Heijde 2019*

3.15.4. Ocena progresji radiologicznej

Zarówno po pierwszym roku leczenia BAR (48-52 tygodnie obserwacji), jak i po drugim roku leczenia (100 tygodni obserwacji) brak progresji radiologicznej odnotowano u większości chorych (powyżej 70%).

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 86.

Częstość występowania braku progresji radiologicznej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD	
			n (%)	N
Zmiana w skali mTSS ≤ 0 pkt				
<i>RA-BEYOND (Van der Heijde 2018)</i>	48 tygodni	Zmiana w skali mTSS ≤ 0 pkt (populacja badania <i>RA-BUILD</i>) – LE**	169 (82,8)	204
		Zmiana w skali mTSS ≤ 0 pkt (populacja badania <i>RA-BUILD</i>) – LOCF**	169 (82,0)	206
<i>RA-BEYOND (Van der Heijde 2019)</i>	52 tygodnie	Zmiana w skali mTSS ≤ 0 pkt (populacja badania <i>RA-BUILD</i>)	112 (77,8)	144
		Zmiana w skali mTSS ≤ 0 pkt (populacja badania <i>RA-BEAM</i>)	252 (66,3)	380
	96 tygodnie	Zmiana w skali mTSS ≤ 0 pkt (populacja badania <i>RA-BUILD</i>)	109 (73,2)	149
	100 tygodni	Zmiana w skali mTSS ≤ 0 pkt (populacja badania <i>RA-BEAM</i>)	241 (64,1)	376

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD	
			n (%)	N
Zmiana w skali mTSS o $\leq 0,5$ pkt				
<i>RA-BEYOND</i> (Van der Heijde 2018)	48 tygodni	Zmiana w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt (populacja badania <i>RA-BUILD</i>) – LE**	174 (85,3)	204
		Zmiana w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt (populacja badania <i>RA-BUILD</i>) – LOCF**	179 (86,9)	206
<i>RA-BEYOND</i> (Van der Heijde 2019)		Zmiana w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt (populacja badania <i>RA-BUILD</i>)	120 (83,3)	144
	52 tygodnie	Zmiana w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt (populacja badania <i>RA-BEAM</i>)	287 (75,5)	380
	96 tygodni	Zmiana w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt (populacja badania <i>RA-BUILD</i>)	122 (81,9)	149
	100 tygodni	Zmiana w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt (populacja badania <i>RA-BEAM</i>)	269 (71,5)	376
Zmiana w skali mTSS o $\leq 1,7$ pkt (SDC*)				
<i>RA-BEYOND</i> (Van der Heijde 2018)	48 tygodni	Zmiana w skali mTSS $\leq 1,7$ pkt (populacja badania <i>RA-BUILD</i>) – LE**	183 (89,7)	204
		Zmiana w skali mTSS $\leq 1,7$ pkt (populacja badania <i>RA-BUILD</i>) – LOCF**	190 (92,2)	206
Zmiana w skali mTSS o $\leq 1,72$ pkt (SDC*)				
<i>RA-BEYOND</i> (Van der Heijde 2019)	52 tygodnie	Zmiana w skali mTSS $\leq 1,72$ pkt (populacja badania <i>RA-BEAM</i>)	327 (86,1)	380
Zmiana w skali mTSS o $\leq 1,21$ pkt (SDC*)				
<i>RA-BEYOND</i> (Van der Heijde 2019)	52 tygodnie	Zmiana w skali mTSS $\leq 1,21$ pkt (populacja badania <i>RA-BUILD</i>)	128 (88,9)	144
Zmiana w skali mTSS o $\leq 1,97$ pkt (SDC*)				
<i>RA-BEYOND</i> (Van der Heijde 2019)	100 tygodni	Zmiana w skali mTSS $\leq 1,97$ (populacja badania <i>RA-BEAM</i>)	311 (82,7)	376
Zmiana w skali mTSS o $\leq 1,48$ pkt (SDC*)				
<i>RA-BEYOND</i> (Van der Heijde 2019)	96 tygodni	Zmiana w skali mTSS $\leq 1,48$ (populacja badania <i>RA-BUILD</i>)	130 (87,2)	149

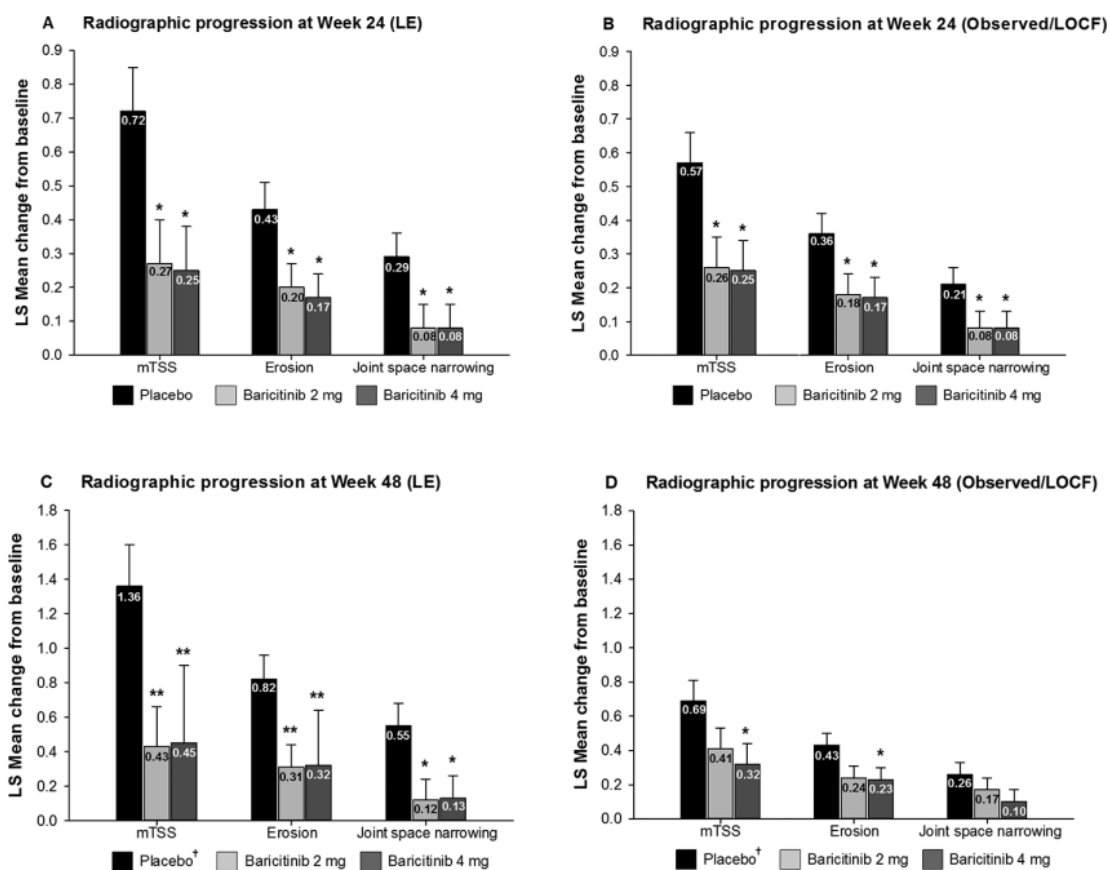
*najmniejsza wykrywalna zmiana, ang. *smallest detectable change*

**analiza z zastosowaniem ekstrapolacji liniowej

***analiza z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF, ang. *last observation carried forward*)

Na poniższym rysunku przedstawione zostały średnie zmiany radiologicznej względem wartości początkowych oceny ogólnej w skali Sharpa (mTSS), oceny wskaźnika nadżerek stawowych oraz oceny wskaźnika zwężenia szpar stawowych.

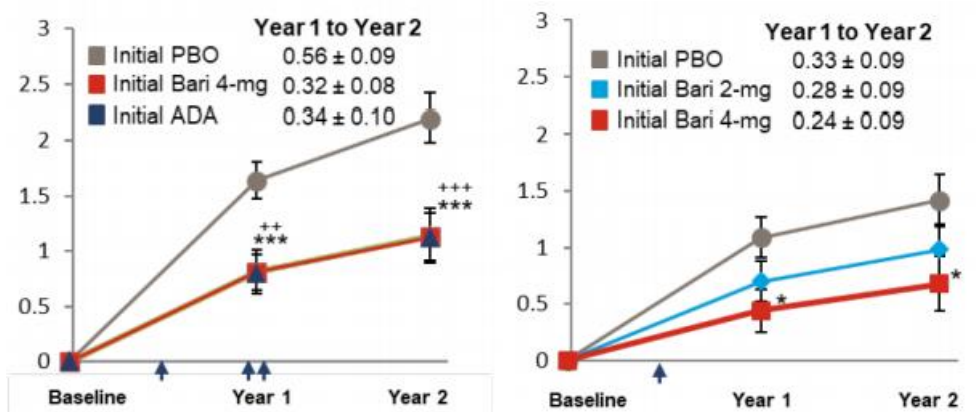
Rysunek 14. Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych



Źródło: publikacja Van der Heijde 2018

Poniższe wykresy prezentują progresję radiologiczną w skali mTSS do drugiego roku obserwacji w badaniu *RA-BEYOND* w populacji chorych wcześniej leczonych w badaniu *RA-BEAM* (po lewej stronie) oraz *RA-BUILD* (po prawej stronie). Na podstawie poniższych wykresów można wnioskować, że wśród chorych leczonych BAR efekt hamowania progresji radiologicznej w dłuższej perspektywie czasu nadal jest zauważalny.

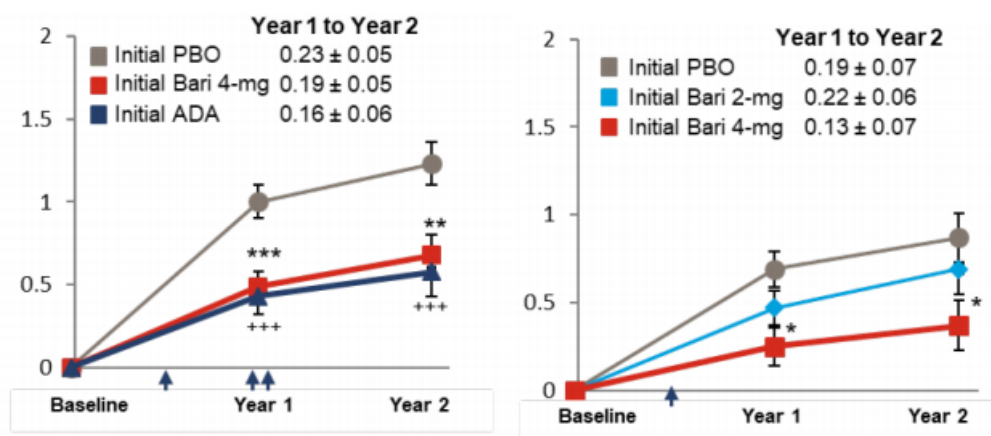
Rysunek 15.
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena ogólna w skali Sharpa (mTSS)



Źródło: publikacja Van der Heijde 2019

Na poniższych wykresach przedstawiono progresję radiologiczną wg wskaźnika nadżerek stawowych do drugiego roku obserwacji w badaniu *RA-BEYOND* w populacji chorych wcześniej leczonych w badaniu *RA-BEAM* (po lewej stronie) oraz *RA-BUILD* (po prawej stronie). Na podstawie poniższych wykresów można wnioskować, że wśród chorych leczonych BAR efekt hamowania progresji radiologicznej w dłuższym horyzoncie czasowym nadal jest zauważalny.

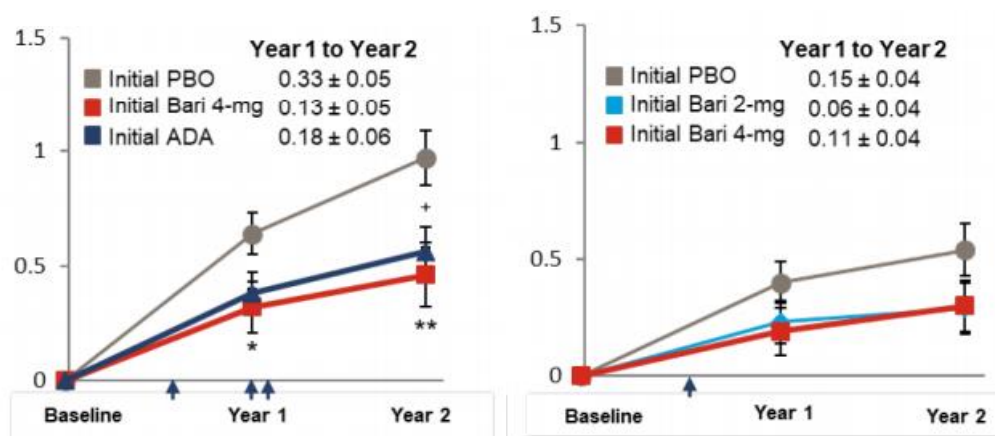
Rysunek 16.
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika nadżerek stawowych



Źródło: publikacja Van der Heijde 2019

Wykresy zamieszczone poniżej przedstawiają progresję radiologiczną wg wskaźnika zwężenia szpar stawowych do drugiego roku obserwacji w badaniu *RA-BEYOND* w populacji chorych wcześniej leczonych w badaniu *RA-BEAM* (po lewej stronie) oraz *RA-BUILD* (po prawej stronie). Na podstawie poniższych wykresów można wnioskować, że wśród chorych leczonych BAR efekt hamowania progresji radiologicznej w dłuższym horyzoncie czasowym nadal jest zauważalny.

Rysunek 17.
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika zwężenia szpar stawowych



Źródło: publikacja *Van der Heijde 2019*

3.16. Długookresowa ocena bezpieczeństwa baricytynibu

Długookresowa ocena bezpieczeństwa baricytynibu została przedstawiona na podstawie badania *RA-BEYOND* w populacji chorych uprzednio leczonych BAR w ramach badania *RA-BUILD*.

Maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było wykonanie oceny wynosił łącznie 48 tygodni (24 tygodnie leczenia w ramach badania *RA-BUILD* + 24 tygodnie kontynuacji terapii w badaniu *RA-BEYOND*).

Przedstawione wyniki dotyczą chorych, którzy stosowali baricytynib w dawce 4 mg zarówno w badaniu *RA-BUILD*, jak i *RA-BEYOND*.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

3.16.1. Zgony

W czasie 48 tygodni leczenia BAR w badaniu *RA-BEYOND* (populacja chorych uprzednio leczonych w badaniu *RA-BUILD*) odnotowano 1 zgon.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 87.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD	
			n (%)	N
Zgon				
<i>RA-BEYOND</i> (<i>Van der Heijde 2018</i>)	48 tyg.	Zgony ogółem	1 (0,4)	227

3.16.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Po 48 tygodniach terapii baricytynibem ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10,6% chorych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które według definicji w protokole badania raportowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 8,4% chorych.

Ciężkie zakażenia ogółem zostały odnotowane u 2,6% chorych.

W tabeli poniżej zamieszczono dane szczegółowe.

Tabela 88.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>RA-BEYOND</i> (<i>Van der Heijde 2018</i>)	48 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	24 (10,6)	227
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*	19 (8,4)	227
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>RA-BEYOND</i> (<i>Van der Heijde 2018</i>)	48 tyg.	Ciężkie zakażenia ogółem	6 (2,6)	227

*ciężkie zdarzenia niepożądane według definicji z protokołu badania (protokół wymagał, aby każde zdarzenie niepożądane lub nieprawidłowość w wynikach laboratoryjnych prowadzące do trwałego przerwania leczenia było raportowane jako SAE)

3.16.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia

Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u ok. 82% chorych po 48 tygodniach leczenia. U 52,4% chorych wystąpiło zakażenie. Nowotwór złośliwy został stwierdzony u jednego chorego.

U żadnego chorego nie odnotowano wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE).

W poniższej tabeli zamieszczono dane szczegółowe.

Tabela 89.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BAR+csDMARD	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia				
<i>RA-BEYOND (Van der Heijde 2018)</i>	48 tyg.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia ogółem	186 (81,9)	227
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>RA-BEYOND (Van der Heijde 2018)</i>	48 tyg.	Zakażenia ogółem	119 (52,4)	227
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	5 (2,2)	227
		Gruźlica	1 (0,4)	227
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>RA-BEYOND (Van der Heijde 2018)</i>	48 tyg.	Nowotwór złośliwy	1 (0,4)	227
Zaburzenia naczyniowe				
<i>RA-BEYOND (Van der Heijde 2018)</i>	48 tyg.	Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE*, ang. <i>major adverse cardiovascular event</i>)	0 (0,0)	227

*MACE definiowano jako zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego lub udar w opinii niezależnej komisji ds. sercowo-naczyniowych

3.17. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BAR w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

3.17.1. Badanie *Guidelli 2020*

W badaniu obserwacyjnym, prospektywnym *Guidelli 2020* skuteczność baricytynibu oceniano względem następujących punktów końcowych:

- remisja choroby;
- niska aktywność choroby;
- umiarkowana aktywność choroby;
- wysoka aktywność choroby;
- zmiana aktywności choroby;
- ocena natężenia bólu;
- przerywanie leczenia.

Z kolei bezpieczeństwo baricytynibu oceniono na podstawie następujących punktów końcowych częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Guidelli 2020* wyniki analizowano w populacji ogólnej, a także w dwóch podgrupach chorych względem statusu wcześniejszego leczenia biologicznego: chorzy wcześniej nieleczeni bDMARDs oraz chorzy z odnotowanym niepowodzeniem terapii bDMARDs. Mając na uwadze początkową charakterystykę chorych, chorzy uprzednio niestosujący bDMARDs byli istotnie statystycznie młodszy oraz chorowali krócej niż chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs. Ponadto wśród chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia bDMARDs na początku badania istotnie statystycznie częściej występowały choroby współistniejące takie jak cukrzyca w porównaniu z podgrupą chorych uprzednio nieleczonych biologicznie.

Najdłuższy dostępny okres obserwacji w badaniu wynosił 48 tygodni.

Szczegóły przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.17.1.1. Zmiana aktywności choroby

W populacji ogólnej średnia zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych wyniosła po ok. 13 tygodniach 3,1 pkt i 12,0 pkt, po ok. 26 tygodniach 2,78 pkt i 9,1 pkt, a po 48 tygodniach 2,31 pkt i 6,2 pkt odpowiednio wg skali DAS28-CRP i CDAI.

Ponadto w ramach badania analizowano podgrupy chorych zależnie od statusu wcześniejszego leczenia biologicznego. Wartość zmiany aktywności choroby po ok. 13 tygodniach wyniosła 2,69 pkt i 3,34 pkt w skali DAS28-CRP oraz 9,2 pkt i 13,7 pkt w skali CDAI odpowiednio u chorych nieleczonych uprzednio bDMARDs oraz u chorych z niepowodzeniem terapii dotychczas stosowanych bDMARDs. Natomiast po ok. 26 tygodniach aktywność choroby wyniosła 1,94 pkt i 2,68 pkt wg skali DAS28-CRP oraz 4,1 pkt i 8,3 pkt w skali CDAI odpowiednio u chorych nieleczonych uprzednio bDMARD oraz u chorych niepowodzeniem terapii bDMARDs. Autorzy badania zamieścili informację, że zmiana aktywności choroby względem wartości początkowej jest istotna statystycznie dla każdej z podgrup chorych i wynosi $p < 0,0001$.

Mając na uwadze wyniki dla populacji ogólnej zmiany aktywności choroby w skali DAS28 uzyskane w każdym z ocenianych punktów czasowych były **istotne klinicznie**. W przypadku skali CDAI **istotna klinicznie** zmiana została odnotowana po około 13 tygodniach leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90.
Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Populacja		BAR	
				Średnia (SD)	N
Zmiana aktywności choroby w skali DAS28-CRP					
Guidelli 2020	Ok. 13 tyg.	Ogółem		3,1 (1,22)*	314
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	2,69 (1,11)*^	b/d
			Stosujący MTX	2,59 (0,99)*	
			Niestosujący MTX	2,85 (1,28)*	
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	3,34 (1,23)*	
			Stosujący MTX	3,19 (1,18)*	
	Niestosujący MTX		3,51 (1,27)*		
	Ok. 26 tyg.	Ogółem		2,78 (1,23)*	289
Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs		Ogółem	2,25 (1,06)*^	b/d	
		Stosujący MTX	2,29 (1,05)*		

Badanie	OBS	Populacja		BAR		
				Średnia (SD)	N	
Guidelli 2020		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Niestosujący MTX	2,21 (1,08)*		
			Ogółem	3,10 (1,23)*		
			Stosujący MTX	2,99 (1,19)*		
			Niestosujący MTX	3,21 (1,35)*		
	Ok. 52 tyg.	Ogółem		2,31 (1,03)*	126	
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	1,94 (0,83)*^	b/d	
			Stosujący MTX	1,94 (0,74)*		
			Niestosujący MTX	1,93 (0,97)*		
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	2,68 (1,08)*		
			Stosujący MTX	2,62 (0,96)*		
	Niestosujący MTX		2,77 (1,28)*			
	Zmiana aktywności choroby w skali CDAI					
	Guidelli 2020	Ok. 13 tyg.	Ogółem		12,0 (9,2)*	309
			Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	9,2 (8,1)*^	b/d
Stosujący MTX				2,59 (0,99)*		
Niestosujący MTX				10,3 (10,6)*		
Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs			Ogółem	13,7 (9,4)*		
			Stosujący MTX	12,5 (9,0)*		
		Niestosujący MTX	15,1 (9,7)*			
Ok. 26 tyg.		Ogółem		9,1 (9,3)*	268	
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	6,1 (8,0)*^	b/d	
			Stosujący MTX	2,29 (1,05)*		
			Niestosujący MTX	6,4 (9,6)*		
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	11,1 (9,5)*		
			Stosujący MTX	10,8 (8,5)		
Niestosujący MTX			11,6 (10,7)*			
Ok. 52 tyg.		Ogółem		6,2 (7,0)*	126	
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	4,1 (5,0)^	b/d	
			Stosujący MTX	1,94 (0,74)		
			Niestosujący MTX	4,5 (5,9)*		
	Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	8,3 (8,0)*			
		Stosujący MTX	7,4 (6,2)*			
Niestosujący MTX		9,9 (10,3)*				

*zmiana istotna statystycznie względem wartości początkowej wynosząca $p < 0,0001$ obliczona na podstawie testu Wilcozona dla par obserwacji

^zmiana istotna statystycznie między grupą nieleczoną bDMARD względem wartości dla grupy po niepowodzeniu bDMARD wynosząca $p < 0,01$ obliczona na podstawie testu Manna-Whitneya

3.17.1.2. Remisja choroby

W populacji ogólnej częstość wystąpienia remisji choroby wyniosła po 12 tygodniach 36% i 12%, po 24 tygodniach 52% i 25%, a po 48 tygodniach 64% i 39%, odpowiednio wg skali DAS28-CRP i CDAI.

Dodatkowo analiza podgrup chorych wykazała, że po ok. 13, 26 i 52 tygodniach częstość uzyskania remisji choroby w skali DAS28-CRP wyniosła odpowiednio 48%, 70% i 79% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 30%, 40% i 50% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD. Natomiast częstość uzyskania remisji choroby w skali CDAI po ok. 13, 26 i 52 tygodniach wyniosła odpowiednio 18%, 38% i 51% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 9%, 16% i 27% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 91.
Częstość uzyskania remisji choroby

Badanie	OBS	Populacja		BAR	
				n (%)	N
Częstość uzyskania remisji choroby w skali DAS28-CRP					
Guidelli 2020	Ok. 13 tyg.	Ogółem		114 (36,3)	314
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	55 (48,2*)	114
			Stosujący MTX	36 (49,3)	73
			Niestosujący MTX	19 (46,3)	41
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	59 (29,5)	200
			Stosujący MTX	35 (32,7)	107
	Niestosujący MTX		24 (25,8)	93	
	Ok. 26 tyg.	Ogółem		149 (51,6)	289
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	77 (70,0)	110
			Stosujący MTX	44 (67,7)	65
			Niestosujący MTX	33 (73,3)	45
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	72 (40,2)	179
			Stosujący MTX	38 (42,7)	89
	Niestosujący MTX		34 (37,8)	90	
	Ok. 52 tyg.	Ogółem		81 (64,3)	126
Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs		Ogółem	49 (79,0**)	62	
		Stosujący MTX	31 (79,5***)	39	

Badanie	OBS	Populacja		BAR		
				n (%)	N	
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Niestosujący MTX	18 (78,3)	23	
			Ogółem	32 (50,0 [^])	64	
			Stosujący MTX	20 (48,8)	41	
			Niestosujący MTX	12 (52,2)	23	
Częstość uzyskania remisji choroby w skali CDAI						
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 13 tyg.	Ogółem	Ogółem	37 (12,0)	309	
			Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	20 (17,5)	114
				Stosujący MTX	13 (17,8)	73
		Niestosujący MTX		7 (17,1)	41	
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	17 (8,7)	195	
			Stosujący MTX	12 (11,4)	105	
			Niestosujący MTX	5 (5,6)	90	
		Ok. 26 tyg.	Ogółem	Ogółem	67 (25,0)	268
				Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	42 (38,2)
	Stosujący MTX				23 (35,4)	65
	Niestosujący MTX		19 (42,2)		45	
	Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs		Ogółem	25 (15,8)	158	
			Stosujący MTX	13 (14,8)	88	
			Niestosujący MTX	12 (17,1)	70	
	Ok. 52 tyg.		Ogółem	Ogółem	49 (38,9)	126
				Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	32 (50,8)
		Stosujący MTX			21 (52,5)	40
		Niestosujący MTX	11 (47,8)		23	
Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs		Ogółem	17 (27,0)	63		
		Stosujący MTX	11 (27,5)	40		
		Niestosujący MTX	6 (26,1)	23		

*w publikacji podano wartość 48,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji podano wartość 77,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w publikacji podano wartość 77,5%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

[^]w publikacji podano wartość 50,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.17.1.3. Niska aktywność choroby

W populacji ogólnej częstość wystąpienia niskiej aktywności choroby wyniosła po ok. 13 tygodniach 20% i 40%, po ok. 26 tygodniach 16% i 44%, a po ok. 52 tygodniach 17% i 43%, odpowiednio wg skali DAS28-CRP i CDAI.

Dodatkowo analiza podgrup wykazała, że po ok. 13, 26 i 52 tygodniach częstość uzyskania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP wyniosła odpowiednio 22%, 15% i 15% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 19%, 17% i 19% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD. Natomiast częstość uzyskania remisji choroby w skali CDAI po ok. 13, 26 i 52 tygodniach wyniosła odpowiednio 48%, 46% i 38% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 35%, 44% i 48% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 92.
Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby

Badanie	OBS	Populacja		BAR		
				n (%)	N	
Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP						
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 13 tyg.	Ogółem		62 (19,7*)	314	
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	25 (21,9)	114	
			Stosujący MTX	16 (21,9)	73	
			Niestosujący MTX	9 (22,0)	41	
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	37 (18,5)	200	
			Stosujący MTX	21 (19,6)	107	
			Niestosujący MTX	16 (17,2)	93	
		Ok. 26 tyg.	Ogółem		46 (15,9)	289
			Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	16 (14,5**)	110
	Stosujący MTX			9 (13,8***)	65	
	Niestosujący MTX			7 (15,6)	45	
	Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs		Ogółem	30 (16,8)	179	
			Stosujący MTX	19 (21,3^)	89	
			Niestosujący MTX	11 (12,2)	90	
	Ok. 52 tyg.		Ogółem		21 (16,7)	126
			Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	9 (14,5^^)	62
		Stosujący MTX		6 (15,4^^^)	39	
		Niestosujący MTX		3 (13,0)	23	
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	12 (18,8\$)	64	
			Stosujący MTX	9 (22,0\$\$)	41	
	Niestosujący MTX		3 (13,0)	23		
Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby w skali CDAI						
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 13 tyg.	Ogółem		123 (39,8)	309	

Badanie	OBS	Populacja		BAR	
				n (%)	N
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	55 (48,2 ^{\$\$\$})	114
			Stosujący MTX	35 (47,9 [#])	73
			Niestosujący MTX	20 (48,8)	41
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	68 (34,9)	195
			Stosujący MTX	37 (35,2)	105
			Niestosujący MTX	31 (34,4)	90
	Ok. 26 tyg.	Ogółem		119 (44,4)	268
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	50 (45,5)	110
			Stosujący MTX	31 (47,7)	65
			Niestosujący MTX	19 (42,2)	45
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	69 (43,7)	158
			Stosujący MTX	42 (47,7)	88
	Niestosujący MTX		27 (38,6)	70	
	Ok. 52 tyg.	Ogółem		54 (42,9)	126
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	24 (38,1)	63
			Stosujący MTX	15 (37,5)	40
			Niestosujący MTX	9 (39,1)	23
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	30 (47,6)	63
Stosujący MTX			20 (50,0)	40	
Niestosujący MTX	10 (43,5)		23		

*w publikacji podano wartość 19,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji podano wartość 14,6%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w publikacji podano wartość 13,9%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^w publikacji podano wartość 21,4%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^w publikacji podano wartość 14,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^^w publikacji podano wartość 15,0%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$w publikacji podano wartość 18,7%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$\$w publikacji podano wartość 21,9%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$\$\$w publikacji podano wartość 48,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

#w publikacji podano wartość 48,0%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.17.1.4. Umiarkowana aktywność choroby

W populacji ogólnej częstość wystąpienia umiarkowanej aktywności choroby wyniosła po ok. 13 tygodniach 37% i 36%, po ok. 26 tygodniach 27% i 21%, a po ok. 52 tygodniach 18% i 17%, odpowiednio wg skali DAS28-CRP i CDAI.

Dodatkowo analiza podgrup wykazała, że po ok. 13, 26 i 52 tygodniach częstość uzyskania umiarkowanej aktywności choroby w skali DAS28-CRP wyniosła odpowiednio 28%, 12% i 8% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 42%, 37% i 28% w grupie chorych z

niepowodzeniem leczenia bDMARD. Natomiast częstość uzyskania umiarkowanej aktywności choroby w skali CDAI po ok. 13, 26 i 52 tygodniach wyniosła odpowiednio 28%, 12% i 11% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 40%, 28% i 22% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 93.
Częstość uzyskania umiarkowanej aktywności choroby

Badanie	OBS	Populacja		BAR	
				n (%)	N
Częstość uzyskania umiarkowanej aktywności choroby w skali DAS28-CRP					
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 13 tyg.	Ogółem		116 (36,9)	314
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	32 (28,1)	114
			Stosujący MTX	21 (28,8)	73
			Niestosujący MTX	11 (26,8)	41
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	84 (42,0)	200
			Stosujący MTX	45 (42,1)	107
	Niestosujący MTX		39 (41,9)	93	
	Ok. 26 tyg.	Ogółem		79 (27,3)	289
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	13 (11,8)	110
			Stosujący MTX	10 (15,4)	65
			Niestosujący MTX	3 (6,7)	45
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	66 (36,9)	179
			Stosujący MTX	27 (30,3)	89
	Niestosujący MTX		39 (43,3)	90	
	Ok. 52 tyg.	Ogółem		23 (18,3)	126
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	5 (8,1)	62
			Stosujący MTX	3 (7,7)	39
			Niestosujący MTX	2 (8,7)	23
Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs		Ogółem	18 (28,1)	64	
		Stosujący MTX	11 (26,8)	41	
	Niestosujący MTX	7 (30,4)	23		
Częstość uzyskania umiarkowanej aktywności choroby w skali CDAI					
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 13 tyg.	Ogółem		110 (35,6)	309
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	32 (28,1)	114
			Stosujący MTX	23 (31,5)	73
			Niestosujący MTX	9 (22,0*)	41
			Ogółem	78 (40,0)	195

Badanie	OBS	Populacja		BAR		
				n (%)	N	
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Stosujący MTX	44 (41,9)	105	
			Niestosujący MTX	34 (37,8)	90	
	Ok. 26 tyg.	Ogółem		57 (21,3)	268	
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	13 (11,8)	110	
			Stosujący MTX	8 (12,3)	65	
			Niestosujący MTX	5 (11,1)	45	
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	44 (27,8**)	158	
			Stosujący MTX	25 (28,4)	88	
			Niestosujący MTX	19 (27,1)	70	
		Ok. 52 tyg.	Ogółem		21 (16,7)	126
			Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	7 (11,1)	63
	Stosujący MTX			4 (10,0)	40	
	Niestosujący MTX			3 (13,0)	23	
	Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs		Ogółem	14 (22,2)	63	
			Stosujący MTX	9 (22,5)	40	
Niestosujący MTX			5 (21,7)	23		

*w publikacji podano wartość 21,9%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji podano wartość 27,9%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.17.1.5. Wysoka aktywność choroby

W populacji ogólnej częstość wystąpienia wysokiej aktywności choroby wyniosła po ok. 13 tygodniach 7% i 13%, po ok. 26 tygodniach 5% i 9%, a po ok. 52 tygodniach 1% i 2%, odpowiednio wg skali DAS28-CRP i CDAI.

Dodatkowo analiza podgrup wykazała, że po ok. 13, 26 i 52 tygodniach częstość występowania wysokiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP wyniosła odpowiednio 2%, 4% i 0% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 10%, 6% i 2% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD. Natomiast częstość uzyskania wysokiej aktywności choroby w skali CDAI po ok. 13, 26 i 52 tygodniach wyniosła odpowiednio 6%, 5% i 0% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 16%, 13% i 3% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 94.
Częstość uzyskania wysokiej aktywności choroby

Badanie	OBS	Populacja		BAR	
				n (%)	N
Częstość uzyskania wysokiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP					
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 13 tyg.	Ogółem		22 (7,0)	314
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	2 (1,8)	114
			Stosujący MTX	0 (0,0)	73
			Niestosujący MTX	2 (4,9)	41
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	20 (10,0)	200
			Stosujący MTX	6 (5,6)	107
	Niestosujący MTX		14 (15,1)	93	
	Ok. 26 tyg.	Ogółem		15 (5,2)	289
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	4 (3,6)	110
			Stosujący MTX	2 (3,1)	65
			Niestosujący MTX	2 (4,4)	45
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	11 (6,1*)	179
			Stosujący MTX	5 (5,6)	89
	Niestosujący MTX		6 (6,7)	90	
	Ok. 52 tyg.	Ogółem		1 (0,8)	126
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	0 (0,0)	62
			Stosujący MTX	0 (0,0)	39
			Niestosujący MTX	0 (0,0)	23
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	1 (1,6)	64
			Stosujący MTX	0 (0,0)	41
	Niestosujący MTX		1 (4,3**)	23	
Częstość uzyskania wysokięk aktywności choroby w skali CDAI					
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 13 tyg.	Ogółem		39 (12,6)	309
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	7 (6,1)	114
			Stosujący MTX	2 (2,7)	73
			Niestosujący MTX	5 (12,2)	41
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	32 (16,4)	195
			Stosujący MTX	12 (11,4)	105
	Niestosujący MTX		20 (22,2)	90	
	Ok. 26 tyg.	Ogółem		25 (9,3)	268
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	5 (4,5)	110
			Stosujący MTX	3 (4,6)	65
			Niestosujący MTX	2 (4,4)	45
			Ogółem		20 (12,7)
Stosujący MTX			8 (9,1)	88	

Badanie	OBS	Populacja		BAR	
				n (%)	N
	Ok. 52 tyg.	Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Niestosujący MTX	12 (17,1)	70
			Ogółem	2 (1,6)	126
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	0 (0,0)	63
			Stosujący MTX	0 (0,0)	40
			Niestosujący MTX	0 (0,0)	23
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	2 (3,2)	63
			Stosujący MTX	0 (0,0)	40
			Niestosujący MTX	2 (8,7)	23

*w publikacji podano wartość 6,2%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji podano wartość 4,4%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.17.1.6. Ocena natężenia bólu

Średnia wartość natężenia bólu w populacji ogólnej wyniosła 38 pkt, 31 pkt i 26 pkt (na 100 możliwych do uzyskania punktów) odpowiednio po ok. 13, 26 i 52 tygodniach.

Dodatkowo analiza podgrup chorych wykazała, że po ok. 13, 26 i 52 tygodniach natężenie bólu wyniosło odpowiednio 32 pkt, 26 pkt i 22 pkt w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 41 pkt, 35 pkt i 31 pkt w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD. Stwierdzono, że wynik oceny natężenia bólu względem wartości początkowej jest istotnie statystycznie niższy dla każdej z podgrup.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 95.
Ocena bólu w skali VAS

Badanie	OBS	Populacja		BAR	
				Średnia (SD)	N
Guidelli 2020	Ok. 13 tyg.	Ogółem		38 (22)*	262
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	32 (19)*^	
			Stosujący MTX	34 (18)*	
			Niestosujący MTX	29 (20)*	
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	41 (23)*	
			Stosujący MTX	40 (24)*	
			Niestosujący MTX	42 (22)*	
	Ok. 26 tyg.	Ogółem		31 (23)*	200

Badanie	OBS	Populacja		BAR	
				Średnia (SD)	N
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	26 (23)* [^]	116
			Stosujący MTX	27 (23)*	
			Niestosujący MTX	25 (23)*	
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	35 (22)	
			Stosujący MTX	34 (21)*	
			Niestosujący MTX	37 (23)*	
	Ok. 52 tyg.	Ogółem		26 (24)*	
		Chorzy nieleczeni wcześniej bDMARDs	Ogółem	22 (22)*	
			Stosujący MTX	20 (20)*	
			Niestosujący MTX	24 (26)*	
		Chorzy z niepowodzeniem leczenia bDMARDs	Ogółem	31 (26)*	
			Stosujący MTX	30 (26)*	
Niestosujący MTX	32 (26)**				

*zmiana istotna statystycznie względem wartości początkowej wynosząca $p < 0,0001$ obliczona na podstawie testu Wilcozona dla par obserwacji

**zmiana istotna statystycznie względem wartości początkowej wynosząca $p < 0,01$ obliczona na podstawie testu Wilcozona dla par obserwacji

[^]zmiana istotna statystycznie między grupą nieleczoną bDMARD względem wartości dla grupy po niepowodzeniu bDMARD wynosząca $p < 0,01$ obliczona na podstawie testu sumy rang Wilcozona

3.17.1.7. Przerwanie leczenia

W badaniu *Guidelli 2020* po ok. 13, 26 i 52 tygodniach 4%, 10% i 24% chorych z populacji ogólnej przerwało leczenie z powodu braku skuteczności.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 96.

Częstość przerwania leczenia

Badanie	OBS	Populacja	BAR	
			n (%)	N
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności				
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 13 tyg.	Ogółem	14 (4,1)	345
	Ok. 26 tyg.		29 (10,2)	284
	Ok. 52 tyg.		31 (24,2)	128

3.17.1.8. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Guidelli 2020* u żadnego chorego nie odnotowano ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 97.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Populacja	BAR	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 52 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	446
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 52 tyg.	Ciężkie zakażenia ogółem	0 (0,0)	446

3.17.1.9. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Guidelli 2020* szczególnie zwrócono uwagę na zdarzenia niepożądane obejmujące 4 przypadki zdarzeń zakrzepowych oraz reaktywację wirusa ospy wietrznej i półpaśca. W przypadku zdarzeń zakrzepowych wszystkie wystąpiły u chorych poniżej 65. roku życia (jedno zdarzenie wystąpiło w pierwszych ok. 13 tygodniach leczenia, 2 zdarzenia wystąpiły u chorych z hipercholesterolemią i jedno u chorego z nadciśnieniem). Reaktywację wirusa ospy wietrznej i półpaśca zaobserwowano u 6 chorych, w tym 3 w wieku <65 r.ż., 5 przypadków dotyczyło chorych stosujących równocześnie GKS oraz 4 chorych stosujących równocześnie MTX.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 98.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Populacja	BAR		
			n (%)	N	
Zdarzenia niepożądane					
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 52 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	58 (13,0)	446	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 52 tyg.	Reaktywacja wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV)	Ogółem	6 (1,3)	446
			Chorzy <65 r.ż.	3 (0,7)	
			Rozległe VZV	2 (0,4)	
			Chorzy stosujący równocześnie GKS	5 (1,1)	
			Chorzy stosujący równocześnie MTX	4 (0,9)	

Badanie	OBS	Populacja		BAR	
				n (%)	N
		Zakażenia inne niż VZV	Ogółem	20 (4,5)	446
			Chorzy stosujący równocześnie GKS	5 (1,1)	
			Chorzy stosujący równocześnie MTX	7 (1,6)	
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (1,6)	446	
		Posocznica	1 (0,4)	446	
		Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B	1 (0,4)	446	
Zaburzenia naczyniowe					
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 52 tyg.	Zdarzenie zakrzepowe ogółem*		4 (0,9)*	446
Badania diagnostyczne					
<i>Guidelli 2020</i>	Ok. 52 tyg.	Ogółem		4 (0,9)	446
		Pancytopenia		2 (0,4)	
		Neutropenia		2 (0,4)	

*wszystkie zdarzenia zakrzepowe wystąpiły u chorych <65 r.ż. 1 przypadek odnotowano w czasie pierwszych trzech miesięcy terapii, 2 przypadki u chorych ze współwystępującą hipercholesterolemią oraz 1 przypadek związany jest ze współwystępującym nadciśnieniem

3.17.2. Badanie *Fitton 2020*

Badanie obserwacyjne *Fitton 2020* umożliwiło przedstawienie oceny skuteczności BAR w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej względem następujących punktów końcowych:

- częstość występowania remisji choroby, a także niskiej, umiarkowanej i wysokiej aktywności choroby;
- zmiana aktywności choroby w skali DAS28-CRP;
- zmiana liczby bolesnych i obrzękniętych stawów;
- zmiana stężenia CRP;
- zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia w skali VAS.

Ocena bezpieczeństwa BAR na podstawie badania obserwacyjnego *Fitton 2020* została przedstawiona na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Wynik aktywności choroby w skali DAS28-CRP na początku badania *Fitton 2020* wśród chorych leczonych baricytynibem wynosił średnio 5,45 (SD: 1,04) pkt. W większości chorzy stosowali wcześniej terapie celowane (podano informację, że 14,5% chorych nie stosowało wcześniej terapii celowanej), w tym 13% chorych stosowało wcześniej tylko inhibitory TNF-

alfa. Większość chorych stosowało więcej niż jedną klasę leków. Ponad połowa chorych (53,6%) otrzymywała wcześniej inhibitor IL-6.

Mając na uwadze obserwacyjny charakter badania najprawdopodobniej BAR stosowany był u wszystkich chorych zgodnie z zapisami *Charakterystyki Produktu Leczniczego Olumiant®*. Maksymalny okres obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy (około 26 tygodni).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej.

3.17.2.1. Remisja aktywności choroby oraz niska, umiarkowana i wysoka aktywność choroby

Po ok. 13 tygodniach terapii remisja aktywności choroby została odnotowana u ok. 21% chorych, a po 26 tygodniach u ok. 37% chorych. Niska aktywność choroby występowała u 12,1% chorych leczonych BAR po ok. 13 tygodniach oraz u ok. 10% chorych po ok. 26 tygodniach. Z kolei umiarkowaną aktywność choroby stwierdzono u 48,3% chorych po ok. 13 tygodniach terapii oraz u 24,4% chorych po ok. 26 tygodniach terapii. W przypadku częstości występowania wysokiej aktywności choroby odsetki te wyniosły 19% i ok. 29% odpowiednio po ok. 13 tygodniach i 26 tygodniach leczenia.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 99.
Częstość występowania remisji choroby oraz niskiej, umiarkowanej i wysokiej aktywności choroby

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR	
			n (%)	N
Wynik DAS28 <2,6 pkt				
Fitton 2020	Ok. 13 tygodni	DAS28-CRP <2,6 pkt (remisja choroby)	12 (20,7)	58
	Ok. 26 tygodni		15 (36,6)	41
Wynik DAS28 >2,6 pkt i <3,1 pkt				
Fitton 2020	Ok. 13 tygodni	2,6 pkt < DAS28-CRP <3,1 pkt (niska aktywność choroby)	7 (12,1)	58
	Ok. 26 tygodni		4 (9,8)	41
Wynik DAS28 >3,2 pkt i <5,1 pkt				
Fitton 2020	Ok. 13 tygodni	3,2 pkt < DAS28-CRP <5,1 pkt (umiarkowana aktywność choroby)	28 (48,3)	58
	Ok. 26 tygodni		10 (24,4)	41
Wynik DAS28 >5,1 pkt				
Fitton 2020	Ok. 13 tygodni		11 (19,0)	58

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR	
			n (%)	N
	Ok. 26 tygodni	DAS28-CRP >5,1 pkt (wysoka aktywność choroby)	12 (29,3)	41

3.17.2.2. Zmiana aktywności choroby

Po około 13 tygodniach terapii BAR w badaniu *Fitton 2020* odnotowano redukcję aktywności choroby w skali DAS28-CRP o 1,35 pkt. Wraz z czasem trwania terapii aktywność choroby nadal ulegała dalszej redukcji – po około 26 tygodniach zmiana aktywności choroby w skali DAS28-CRP względem wartości początkowych wyniosła -1,57 pkt. Obserwowane zmiany były zatem **istotne klinicznie**.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 100.
Zmiana aktywności choroby w skali DAS28-CRP

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR	
			Średnia (SD)	N
Zmiana aktywności choroby w skali DAS28-CRP				
<i>Fitton 2020</i>	Ok. 13 tygodni	Zmiana wyniku w skali DAS28-CRP	-1,35 (1,19)	58
	Ok. 26 tygodni		-1,57 (1,50)	41

3.17.2.3. Zmiana liczby bolesnych i obrzękniętych stawów

Zmiana liczby bolesnych stawów względem wartości odnotowanej na początku badania wyniosła średnio -5,96 po około 13 tygodniach terapii oraz o -6,44 po około 26 tygodniach terapii. W przypadku średniej zmiany liczby obrzękniętych stawów było to odpowiednio -2,68 oraz -2,28.

Poniższa tabela prezentuje dane szczegółowe.

Tabela 101.
Zmiana liczby bolesnych i obrzękniętych stawów

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR	
			Średnia (SD)	N
Zmiana liczby bolesnych stawów				
<i>Fitton 2020</i>	Ok. 13 tygodni	Zmiana liczby bolesnych stawów	-5,96 (8,39)	58
	Ok. 26 tygodni		-6,44 (10,58)	41

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR	
			Średnia (SD)	N
Zmiana liczby obrzękniętych stawów				
Fitton 2020	Ok. 13 tygodni	Zmiana liczby obrzękniętych stawów	-2,68 (5,25)	58
	Ok. 26 tygodni		-2,28 (5,05)	41

3.17.2.4. Zmiana stężenia CRP

Zmiana stężenia CRP po około 13 tygodniach terapii wynosiła ok. -6,8 mg/l oraz -5,7 mg/l po około 26 tygodniach.

Tabela poniżej przedstawia wyniki szczegółowe.

Tabela 102.
Zmiana stężenia CRP

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR	
			Średnia (SD)	N
Zmiana stężenia CRP [mg/l]				
Fitton 2020	Ok. 13 tygodni	Zmiana stężenia CRP	-6,81 (21,64)	58
	Ok. 26 tygodni		-5,7 (17,85)	41

3.17.2.5. Zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia w skali VAS

Zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia w skali VAS wyniosła ok. -25,9 mm po około 13 tygodniach terapii BAR oraz ok. -23 mm po około 26 tygodniach terapii. Niższe wyniki uzyskiwane w skali VAS świadczą o lepszym stanie zdrowia.

Poniżej w tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 103.
Zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia w skali VAS

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR	
			Średnia (SD)	N
Zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia w skali VAS [mm]				
Fitton 2020	Ok. 13 tygodni	Zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia w skali VAS	-25,86 (26,71)	58
	Ok. 26 tygodni		-22,97 (27,59)	41

3.17.2.6. Zdarzenia niepożądane

W czasie ok. 26 tygodni leczenia BAR w badaniu *Fitton 2020* zdarzenia niepożądane odnotowano u niewielkiego odsetka chorych. U 2 (2,9%) chorych z grupy ryzyka wystąpiła zakrzepica żył głębokich. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki BAR wystąpiły u ok. 6% chorych (w publikacji *Fitton 2020* podano informację, że u tych chorych nadal stwierdzano odpowiedź na leczenie pomimo zmniejszenia dawki BAR). U około 13% chorych raportowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Tabela poniżej zawiera dane szczegółowe.

Tabela 104.
Zdarzenia niepożądane

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR	
			n (%)	N
Zaburzenia naczyniowe				
<i>Fitton 2020</i>	Ok. 26 tygodni	Zakrzepica żył głębokich	2 (2,9)*	69
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki BAR**				
<i>Fitton 2020</i>	Ok. 26 tygodni	Ogółem	4 (5,8)	69
		Nudności i/lub inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 (5,8)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				
<i>Fitton 2020</i>	Ok. 26 tygodni	Ogółem	9 (13,0)	69
		Zakażenia	5 (7,2)	
		Ból głowy	2 (2,9)	
		Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych	2 (2,9)	
		Obrzęk naczynioruchowy	1 (1,4)	

*w obu przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (długodystansowa podróż i urazy kończyn dolnych oraz otyłość). Ze względu na brak alternatywnych opcji leczenia (po wielokrotnym niepowodzeniu bDMARD w jednym przypadku i ciężkiej fobii dot. igieł w drugim) oraz po dokładnych konsultacjach, obaj chorzy zdecydowali się nadal przyjmować BAR z antykoagulantami

**dawkę BAR zmniejszono z 4 mg/dobę do 2 mg/dobę

3.17.3. Badanie *Spinelli 2020*

W badaniu obserwacyjnym, prospektywnym *Spinelli 2020* skuteczność baricytynibu oceniano względem następujących punktów końcowych:

- remisja choroby;
- niska aktywność choroby;
- zmiana aktywności choroby;
- liczba bolesnych i obrzękniętych stawów;
- zmiana wskaźnika stanu zapalnego na podstawie badania ultrasonograficznego;
- ocena natężenia bólu w skali VAS;
- ogólna ocena aktywności choroby przez chorego i lekarza;
- stosowanie leczenia wspomagającego kortykosteroidami.

Natomiast ocena skuteczności została przedstawiona względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane;
- wyniki badań laboratoryjnych.

Najdłuższy czas obserwacji w badaniu wynosił 48 tygodni (mediana). Populację badania stanowili chorzy na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności (mediana (IQR) wyniku DAS28 na początku badania dla całej populacji chorych wynosiła 4,68 (1,5) punktów); 84,7% chorych leczonych było wcześniej bDMARDs.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki badania.

3.17.3.1. Remisja choroby

Po 12 tygodniach leczenia (mediana) remisja choroby została odnotowana u 18-40% chorych w zależności od zastosowanej skali (najwyższy odsetek uzyskano oceniając aktywność choroby według skali DAS28-CRP), natomiast po 24 tygodniach leczenia (mediana) u 15,8-42,1% chorych, a po 48 tygodniach leczenia (mediana) odsetki te wynosiły 21,7-39,1% chorych. Można zatem stwierdzić, że odsetek chorych, u których odnotowano remisję choroby utrzymywał się na tym samym poziomie w dłuższym okresie obserwacji.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 105.
Częstość występowania remisji choroby

Badanie	OBS*	Punkt końcowy	BAR	
			n (%)	N
Remisja choroby				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Remisja choroby w skali SDAI	10 (20,0)	50
		Remisja choroby w skali CDAI	9 (18,0)	
		Remisja choroby w skali DAS28-CRP	20 (40,0)	
	24 tyg.	Remisja choroby w skali SDAI	6 (15,8)	38
		Remisja choroby w skali CDAI	8 (21,1)*	
		Remisja choroby w skali DAS28-CRP	16 (42,1)	
	48 tyg.	Remisja choroby w skali SDAI	6 (26,1)	23
		Remisja choroby w skali CDAI	5 (21,7)	
		Remisja choroby w skali DAS28-CRP	9 (39,1)	

*brak możliwości dopasowania liczby n chorych na podstawie odsetka podanego przez autorów publikacji. W publikacji podano odsetek 20%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.17.3.2. Niska aktywność choroby

Po 12 tygodniach leczenia (mediana) niska aktywność choroby została odnotowana u 64-66% chorych w zależności od zastosowanej skali, natomiast po 24 tygodniach leczenia (mediana) u 63,2-71,1% chorych, a po 48 tygodniach leczenia (mediana) odsetki te wynosiły 56,5-60,9% chorych. U większości chorych leczonych baricytynibem odnotowano zatem niską aktywność choroby i efekt terapeutyczny utrzymywał się w czasie.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 106.
Częstość występowania niskiej aktywności choroby

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR	
			n (%)	N
Niska aktywność choroby				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.*	Niska aktywność choroby wg SDAI	32 (64,0)	50
		Niska aktywność choroby wg CDAI	33 (66,0)	
		Niska aktywność choroby wg DAS28-CRP	32 (64,0)	
	24 tyg.*	Niska aktywność choroby wg SDAI	24 (63,2)	38
		Niska aktywność choroby wg CDAI	25 (65,8)	
		Niska aktywność choroby wg DAS28-CRP	27 (71,1)	
	48 tyg.*	Niska aktywność choroby wg SDAI	14 (60,9**)	23

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BAR	
			n (%)	N
		Niska aktywność choroby wg CDAI	14 (60,9**)	
		Niska aktywność choroby wg DAS28-CRP	13 (56,5)	

*mediana

**brak możliwości precyzyjnego dopasowania liczby n chorych na podstawie odsetka podanego przez autorów publikacji. W publikacji podano odsetek 60,9%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.17.3.3. Zmiana aktywności choroby

Mediana zmiany wartości DAS28-CRP względem wartości początkowych była zbliżona zarówno po 12 tyg., 24. tyg. i 48 tygodniach obserwacji (mediana) i wynosiła około 2,8 pkt.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 107.
Zmiana wartości DAS28-CRP względem wartości początkowych

Badanie	OBS*	Punkt końcowy	BAR	
			Mediana (IQR)	N
Zmiana wartości DAS28-CRP względem wartości początkowych				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Zmiana wartości DAS28-CRP względem wartości początkowych	2,79 (1,52)	50
	24 tyg.		2,79 (1,66)	38
	48 tyg.		2,77 (1,55)	23

*mediana

3.17.3.4. Liczba bolesnych i obrzękniętych stawów

Mediana liczby bolesnych i obrzękniętych stawów zmniejszała się wraz z czasem obserwacji chorych. Po 48 tygodniach obserwacji mediana liczby bolesnych stawów wynosiła 1, a obrzękniętych stawów 0.

Poniższa tabela zawiera dane szczegółowe.

Tabela 108.
Liczba bolesnych oraz obrzękniętych stawów

Badanie	OBS*	Punkt końcowy	BAR	
			Mediana (IQR)	N
Bolesne stawy				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Liczba bolesnych stawów	2 (4)	50
	24 tyg.		1 (5,5)	38
	48 tyg.		1 (4,5)	23

Badanie	OBS*	Punkt końcowy	BAR	
			Mediana (IQR)	N
Obrzęknięte stawy				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Liczba obrzękniętych stawów	0 (2,25)	50
	24 tyg.		0 (4)	38
	48 tyg.		0 (1)	23

*mediana

3.17.3.5. Wskaźnik stanu zapalnego

Wskaźnik stanu zapalnego oceniano na podstawie wykonanego badania ultrasonograficznego. Gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 12 tygodnie, mediana wskaźnika stanu zapalnego wynosiła 8, natomiast po 48 tygodniach obserwacji (mediana) wskaźnik stanu zapalnego zmniejszył się i był równy 7 (mediana). Warto odnotować, że na początku badania mediana (IQR) dla tego punktu końcowego wynosiła aż 19 (18). Redukcja wskaźnika stanu zapalnego w czasie leczenia była istotna statystycznie względem wartości obserwowanych na początku badania.

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki szczegółowe.

Tabela 109.
Zmiana wskaźnika stanu zapalnego

Badanie	OBS*	Punkt końcowy	BAR	
			Mediana (IQR)	N
Wskaźnik stanu zapalnego na podstawie badania ultrasonograficznego				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Zmiana wskaźnika stanu zapalnego	8 (9)	50
	24 tyg.		8 (10)	38
	48 tyg.		7 (9)	23

*mediana

3.17.3.6. Ocena natężenia bólu w skali VAS

Odczuwane natężenie bólu w skali VAS utrzymywało się na podobnym poziomie w okresie obserwacji 12-48 tygodni (mediana) i wynosiło 30 mm. Ze względu na to, że RZS jest chorobą przewlekłą o postępującym charakterze można ten wynik uznać za korzystny efekt terapeutyczny.

Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 110.
Wynik natężenia bólu w skali VAS

Badanie	OBS*	Punkt końcowy	BAR	
			Mediana (IQR)	N
Natężenie bólu w skali VAS				
Spinelli 2020	12 tyg.	Natężenie bólu w skali VAS [mm]	30 (50)	50
	24 tyg.		27,5 (40)	38
	48 tyg.		30 (34)	23

*mediana

3.17.3.7. Ogólna ocena aktywności choroby w skali VAS (ocena chorego oraz lekarza)

Aktywność choroby w ocenie chorego i lekarza w skali VAS utrzymywała się na tym samym poziomie w okresie obserwacji 12-48 tygodni (mediana) i wynosiła 10. Mając na uwadze, że RZS jest chorobą przewlekłą i ma charakter postępujący taki wynik należy uznać za korzystny efekt terapeutyczny.

W tabeli poniżej znajdują się dane szczegółowe.

Tabela 111.
Ogólna ocena aktywności choroby w skali VAS (ocena chorego oraz lekarza)

Badanie	OBS*	Punkt końcowy	BAR	
			Mediana (IQR)	N
Ogólna ocena aktywności choroby wg chorego				
Spinelli 2020	12 tyg.	Ogólna ocena aktywności choroby wg chorego w skali VAS [mm]	10 (20)	50
	24 tyg.		10 (25)	38
	48 tyg.		10 (13,75)	23
Ogólna ocena aktywności choroby wg lekarza				
Spinelli 2020	12 tyg.	Ogólna ocena aktywności choroby wg lekarza w skali VAS [mm]	10 (20)	50
	24 tyg.		10 (25)	38
	48 tyg.		10 (14)	23

*mediana

3.17.3.8. Leczenie wspomagające glikokortykosteroidami

Odsetek chorych, u których występowała konieczność stosowania leczenia wspomagającego glikokortykosteroidami zmniejszył się wraz z czasem trwania terapii BAR. Po 12 tygodniach

terapii (mediana) GKS stosowało 58% chorych, a po 48 tygodniach obserwacji (mediana) 34,8% chorych.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 112.
Częstość stosowania leczenia wspomagającego glikokortykosteroidami

Badanie	OBS*	Punkt końcowy	BAR	
			n (%)	N
Stosowanie leczenia wspomagającego GKS				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Częstość stosowania leczenia wspomagającego GKS	29 (58,0**)	50
	24 tyg.		17 (44,7)	38
	48 tyg.		8 (34,8)	23

*mediana

**brak możliwości precyzyjnego dopasowania liczby n chorych na podstawie odsetka podanego przez autorów publikacji. W publikacji podano odsetek 58,8%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

Gdy mediana obserwacji w badaniu wyniosła 12 tygodni stosowana dawki wynosiła 2,5 mg/dobę. Po 48 tygodniach terapii (mediana) stosowana dawka prednizonu zmniejszyła się do 0 mg/dobę (mediana).

Poniższa tabela zawiera dane szczegółowe.

Tabela 113.
Zmiana dawki prednizonu

Badanie	OBS*	Punkt końcowy	BAR	
			Mediana (IQR)	N
Zmiana dawki prednizonu				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Zmiana dawki prednizonu [mg/dobę]	2,5 (5)	50
	24 tyg.		0 (5)	38
	48 tyg.		0 (2,5)	23

*mediana

3.17.3.9. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Spinelli 2020* nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Dane szczegółowe przedstawia tabela poniżej.

Tabela 114.
Ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie	OBS*	Punkt końcowy	BAR	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Spinelli 2020</i>	48 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	59

*mediana

3.17.3.10. Zdarzenia niepożądane

Ogółem zdarzenia niepożądane w badaniu *Spinelli 2020* raportowano u 25,4% chorych (mediana okresu obserwacji wynosiła 48 tygodni). U 3,4% chorych zdarzenia niepożądane doprowadziły do zakończenia udziału chorych w badaniu.

Mając na uwadze poszczególne zdarzenia, najczęściej odnotowywano trombocytozę, która wystąpiła u 6 (10,2%) chorych.

Tabela poniżej prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 115.
Zdarzenia niepożądane

Badanie	OBS [^]	Punkt końcowy	BAR	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
<i>Spinelli 2020</i>	48 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	15 (25,4 ^{^^})	59
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia udziału w badaniu	2 (3,4)	59
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Spinelli 2020</i>	48 tyg.	Zakażenie monometamerycznym wirusem <i>Varicella Zoster</i>	1 (1,7)	59
		Zapalenie żołądka i jelit (przedłużające się) ^{^^^}	1 (2,0)	59
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>Spinelli 2020</i>	48 tyg.	Limfopenia 3. stopnia ^{^^}	1 (1,7)	59
Zaburzenia naczyniowe				
<i>Spinelli 2020</i>	48 tyg.	Zakrzepica powierzchniowej małej żyły odpiszczelowej	1 (1,7)*	59
Badania diagnostyczne				
	48 tyg.	Trombocytoza	6 (10,2)**	59

Badanie	OBS [^]	Punkt końcowy	BAR	
			n (%)	N
<i>Spinelli 2020</i>		Wzrost stężenia CPK w surowicy (<2 x górna granica normy)	3 (5,1) ^{***}	59

*zdarzenie raportowane u 71-letniej chorej (po 10 dniach unieruchomienia); w 2012 roku, kiedy chora przyjmowała etanercept, zgłosiła zakrzepicę żył głębokich po urazie i była badana w kierunku nabytych i wrodzonych czynników ryzyka zakrzepicy: chora była palaczką z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i BMI >30

**u jednej chorej wystąpiła również limfocytoza i rozpoznano przewlekłą białaczkę szpikową. Mając na uwadze występowanie remisji RZS w tym czasie, chora kontynuowała przyjmowanie baricytynibu i rozpoczęła leczenie imatynibem

***jeden z chorych zgłaszał ból mięśni, dlatego zmniejszono o połowę dzienną dawkę baricytynibu (normalizacja wartości CPK i złagodzenie objawów nastąpiło w ciągu miesiąca)

[^]mediana

^{^^}w publikacji przedstawiono odsetek równy 25,5%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{^^^}zdarzenie niepożądane prowadzące do zakończenia udziału chorego w badaniu

3.17.3.11. Wyniki badań laboratoryjnych

Wyniki badań laboratoryjnych chorych z badania *Spinelli 2020* wskazują, że w przypadku każdego ocenianego parametru wyniki te były zbliżone w każdym ocenianym punkcie czasowym.

W czasie 12-48 tyg. obserwacji (mediana) całkowite stężenie cholesterolu wynosiło odpowiednio 201-193 mg/dl (mediana), stężenie cholesterolu frakcji HDL wynosiło 69,5-68 mg/dl (mediana), stężenie triglicerydów 87,5-98 mg/dl (mediana), stężenie kreatyniny 0,74-0,78 mg/dl (mediana), stężenie CPK 79 mg/dl (mediana), liczba neutrofili 3900-4610/mm³ (mediana), liczba limfocytów 2150-2115/mm³ (mediana), liczba płytek krwi 324-330 x 10³/mm³ (mediana) oraz stężenie hemoglobiny 12,4-12,5 g/dl (mediana).

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 116.
Wyniki badań laboratoryjnych

Badanie	OBS [*]	Populacja	BAR	
			Mediana (IQR)	N
Wyniki badań laboratoryjnych – całkowite stężenie cholesterolu [mg/dl]				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Ogółem	201 (42)	50
	24 tyg.		196 (36)	38
	48 tyg.		193 (42)	23
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Ogółem	69,5 (17,25)	50
	24 tyg.		61,5 (14,7)	38

Badanie	OBS*	Populacja	BAR	
			Mediana (IQR)	N
	48 tyg.		68 (24)	23
Stężenie triglicerydów [mg/dl]				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Ogółem	87,5 (41,2)	50
	24 tyg.		90 (53,5)	38
	48 tyg.		98 (44)	23
Stężenie kreatyniny [mg/dl]				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Ogółem	0,74 (0,18)	50
	24 tyg.		0,75 (0,13)	38
	48 tyg.		0,78 (0,12)	23
Stężenie CPK [mg/dl]				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Ogółem	79 (81)	50
	24 tyg.		89 (74,2)	38
	48 tyg.		79 (51)	23
Liczba neutrofilii [komórki/mm³]				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Ogółem	3 900 (1 600)	50
	24 tyg.		3 590 (2 060)	38
	48 tyg.		4 610 (2 660)	23
Liczba limfocytów [komórki/mm³]				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Ogółem	2 150 (930)	50
	24 tyg.		2 000 (970)	38
	48 tyg.		2 115 (1115)	23
Liczba płytek krwi [komórki×10³/mm³]				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Ogółem	324 (115)	50
	24 tyg.		323 (134)	38
	48 tyg.		330 (91)	23
Stężenie hemoglobiny [g/dl]				
<i>Spinelli 2020</i>	12 tyg.	Ogółem	12,4 (1,5)	50
	24 tyg.		11,7 (2)	38
	48 tyg.		12,5 (2,1)	23

*mediana

3.18. Ocena skuteczności BAR względem TOF w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie

Skuteczność baricytynibu względem tofacytynibu oceniano na podstawie porównania pośredniego badań: *RA-BEACON* dotyczącym BAR (publikacje *Genovese 2016*, *Smolen 2016*) oraz *ORAL Step* (publikacje *Burmester 2013*, *Strand 2015*, *Charles-Schoeman 2016*) dotyczącym TOF.

Maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było wykonanie porównania BAR z TOF wynosił 12 tygodni (w przypadku BAR) oraz ok. 13 tygodni (w przypadku TOF). Skuteczność BAR względem TOF została oceniona w zakresie następujących punktów końcowych:

- ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby:
 - ⊗ ocena w skali DAS28;
 - ⊗ odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR;
 - ⊗ ocena natężenia bólu;
 - ⊗ ocena aktywności choroby (ocena chorego);
- ⊗ ocena jakości życia:
 - ⊗ ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI;
 - ⊗ ocena jakości życia wg formularza SF-36;
 - ⊗ ocena funkcjonalna chorych wg formularza FACIT-F;
 - ⊗ ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.18.1. Remisja aktywności choroby

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią BAR i TOF w częstości uzyskania remisji choroby wg skali DAS28-CRP, DAS28-OB oraz SDAI po 12 tygodniach leczenia.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 117.

Częstość uzyskania remisji aktywności choroby – porównanie pośrednie BAR vs TOF

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON					Badanie ORAL Step					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TOF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni (badanie RA-BEACON [Genovese 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie ORAL Step [Burmester 2013])													
Wynik w skali SDAI $\leq 3,3$ pkt	9 (5,1)	177	4 (2,3)	176	OR=2,30 (0,70; 7,62)	8 (6,7)	119	0 (0,0)	120	OR=7,92 (1,94; 32,33)	OR=0,29 (0,05; 1,84)	n/d	NIE
					RD=0,03 (-0,01; 0,07)					RD=0,07 (0,02; 0,11)	RD=-0,04 (-0,10; 0,02)		
Wynik w skali DAS28-CRP $< 2,6$ pkt	28 (15,8)	177	7 (4,0)	176	OR=4,54 (1,93; 10,69)	27 (20,5)	132	6 (4,6)	131	OR=5,36 (2,13; 13,47)	OR=0,85 (0,24; 2,98)	n/d	NIE
					RD=0,12 (0,06; 0,18)					RD=0,16 (0,08; 0,24)	RD=-0,04 (-0,14; 0,06)		
Wynik w skali DAS28-OB $< 2,6$ pkt	11 (6,2)	177	2 (1,1)	176	OR=5,77 (1,26; 26,40)	8 (6,7)	119	2 (1,7)	120	OR=4,25 (0,88; 20,46)	OR=1,36 (0,15; 12,11)	n/d	NIE
					RD=0,05 (0,01; 0,09)					RD=0,05 (0,0001; 0,10)	RD=0,00 (-0,06; 0,06)		

3.18.2. Niska aktywność choroby

Wyniki porównania pośredniego BAR z TOF w zakresie częstości uzyskania niskiej aktywności choroby na podstawie DAS28-CRP oraz DAS28-OB po 12 tygodniach terapii wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy między odsetkiem chorych leczonych, co świadczy o porównywalnej skuteczności ocenianych interwencji. BAR względem chorych leczonych TOF. W przypadku oceny niskiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP, odsetki uzyskane w grupach BAR i TOF wyniosły odpowiednio ok. 30% i ok. 34% chorych. W przypadku oceny niskiej aktywności choroby w skali DAS28-OB wartości te wyniosły odpowiednio ok. 12% chorych leczonych BAR i ok. 14% chorych leczonych TOF.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 118.

Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby – porównanie pośrednie BAR vs TOF

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>Burmester 2013</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TOF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Genovese 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie <i>Burmester 2013</i> [Burmester 2013])													
Wynik w skali DAS28-CRP ≤3,2 pkt	53 (29,9)	177	16 (9,1)	176	OR=4,27 (2,33; 7,84)	45 (34,1)	132	13 (9,9)	131	OR=4,69 (2,39; 9,23)	OR=0,91 (0,37; 2,26)	n/d	NIE
					RD=0,21 (0,13; 0,29)					RD=0,24 (0,15; 0,34)			
Wynik w skali DAS28-OB ≤3,2 pkt	21 (11,9)	177	7 (4,0)	176	OR=3,25 (1,34; 7,86)	17 (14,3)	119	6 (5,0)	120	OR=3,17 (1,20; 8,34)	OR=1,03 (0,28; 3,81)	n/d	NIE
					RD=0,08 (0,02; 0,13)					RD=0,09 (0,02; 0,17)			

3.18.3. Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR

Różnica w częstości wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach leczenia między grupą chorych stosujących BAR i TOF nie była istotna statystycznie, co świadczy o porównywalnej skuteczności ocenianych interwencji.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 119.

Częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR – porównanie pośrednie BAR vs TOF

Punkt końcowy	Populacja	Badanie RA-BEACON					Badanie ORAL Step					Wynik porównania pośredniego			
		BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TCZ		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					
12 tygodni (badanie RA-BEACON [Genovese 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie ORAL Step [Burmester 2013])															
Odpowiedź wg ACR20	Ogółem	98 (55,4)	177	48 (27,3)	176	OR=3,31 (2,12; 5,16) RD=0,28 (0,18; 0,38)	55 (41,7)	132	32 (24,4)	131	OR=2,21 (1,30; 3,75) RD=0,17 (0,06; 0,28)	OR=1,50 (0,75; 2,99) RD=0,11 (-0,04; 0,26)	n/d	NIE	
		58 (55,8)	104	31 (29,8)	104	OR=2,97 (1,68; 5,26) RD=0,26 (0,13; 0,39)	36 (43,4)	83	26 (30,6)	85	OR=1,74 (0,92; 3,27) RD=0,13 (-0,02; 0,27)	OR=1,71 (0,73; 4,01) RD=0,13 (-0,06; 0,32)	n/d	NIE	
	Chorzy po leczeniu ≥2 inhibitorami TNF	38 (54,3)	70	17 (24,6)	69	OR=3,63 (1,76; 7,48) RD=0,30 (0,14; 0,45)	14 (37,8)^	37	4 (10,8)^	37	OR=5,02 (1,46; 17,22) RD=0,27 (0,08; 0,46)	OR=0,72 (0,17; 3,02) RD=0,03 (-0,22; 0,28)	n/d	NIE	
		50 (28,2)	177	14 (8,0)	176	OR=4,56 (2,41; 8,61) RD=0,20 (0,13; 0,28)	35 (26,5)	132	11 (8,4)	131	OR=3,94 (1,90; 8,16) RD=0,18 (0,09; 0,27)	OR=1,16 (0,44; 3,05) RD=0,02 (-0,10; 0,14)	n/d	NIE	
	Odpowiedź wg ACR50	Ogółem	20 (11,3)	177	4 (2,3)	176	OR=5,48 (1,83; 16,38) RD=0,09 (0,04; 0,14)	18 (13,6)	132	2 (1,5)	131	OR=10,18 (2,31; 44,85) RD=0,12 (0,06; 0,18)	OR=0,54 (0,09; 3,40) RD=-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
	Odpowiedź wg ACR70		12 tygodni (badanie RA-BEACON [Genovese 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie Charles-Schoeman 2016 [Charles-Schoeman 2016])												

Odpowiedź wg ACR20	Ogółem	98 (55,4)	177	48 (27,3)	176	OR=3,31 (2,12; 5,16)	112 (43,4)	258	47 (24,6)	191	OR=2,35 (1,56; 3,55)	OR=1,41 (0,77; 2,58)	n/d	NIE
						RD=0,28 (0,18; 0,38)					RD=0,19 (0,10; 0,27)	RD=0,09 (-0,04; 0,22)		
Odpowiedź wg ACR50		50 (28,2)	177	14 (8,0)	176	OR=4,56 (2,41; 8,61)	63 (24,4)	258	20 (10,5)	191	OR=2,76 (1,60; 4,76)	OR=1,65 (0,71; 3,82)	n/d	NIE
						RD=0,20 (0,13; 0,28)					RD=0,14 (0,07; 0,21)	RD=0,06 (-0,04; 0,16)		
Odpowiedź wg ACR70		20 (11,3)	177	4 (2,3)	176	OR=5,48 (1,83; 16,38)	25 (9,7)	258	6 (3,1)	191	OR=3,31 (1,33; 8,23)	OR=1,66 (0,40; 6,89)	n/d	NIE
						RD=0,09 (0,04; 0,14)					RD=0,07 (0,02; 0,11)	RD=0,02 (-0,05; 0,09)		

^w przypadku TOF chorzy byli po niepowodzeniu dokładnie dwoma inhibitorami TNF-alfa

3.18.4. Ocena natężenia bólu w skali VAS

W badaniach *RA-BEACON* oraz *ORAL Step* oceniano natężenie bólu w skali VAS odpowiednio po 12 i ok. 13 tygodniach. W przypadku badania *RA-BEACON* na podstawie oceny wg chorego odnotowano zmniejszenie natężenia bólu względem wartości początkowych o ok. 22 mm. W badaniu *ORAL Step* odnotowano natomiast zmniejszenie tej wartości o ok. 27 mm. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na brak istotnie statystycznie różnicy w redukcji bólu w skali VAS (ocena chorego) pomiędzy grupą otrzymującą BAR w porównaniu z grupą stosującą TOF.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 120.

Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych – porównanie pośrednie BAR vs TOF

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>ORAL Step</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		MD (95% CI)	TOF		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie <i>ORAL Step</i> [Burmester 2013])													
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych (ocena chorego)	-22,3 (27,49*)	177	-8,8 (27,75*)	176	-13,50 (-19,27; -7,74)	-27,53 (27,23)	133	-6,86 (26,92)	132	-20,67 (-27,19; -14,15)	7,17 (-1,54; 15,87)	n/d	NIE
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie <i>ORAL Step</i> [Strand 2015])													
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych (ocena chorego)	-22,3 (27,49*)	177	-8,8 (27,75*)	176	-13,50 (-19,26; -7,74)	-27,16 (25,95**)	114	-8,26 (25,84**)	115	-18,90 (-25,61; -12,19)	5,40 (-3,44; 14,24)	n/d	NIE

^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

*wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

**wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie SE podanych przez autorów badania

3.18.5. Ocena aktywności choroby w skali VAS

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na brak istotnie statystycznie różnicy w zmianie oceny aktywności choroby w skali VAS (ocena chorego) pomiędzy grupą otrzymującą BAR w porównaniu z grupą stosującą TOF.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 121.

Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych – porównanie pośrednie BAR vs TOF

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>ORAL Step</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		MD (95% CI)	TOF		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	Średnia (SD) ^{^^}	N	Średnia (SD) ^{^^}	N		Średnia (SD) ^{^^}	N	Średnia (SD) ^{^^}	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie <i>ORAL Step</i> [Burmester 2013])													
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (globalna ocena chorego)	-23,0 (27,15 [^])	177	-8,9 (27,41 [^])	176	-14,10 (-19,79; -8,41)	-23,45 (30,10)	133	-8,57 (25,69)	132	-14,88 (-21,62; -8,14)	0,78 (-8,04; 9,60)	n/d	NIE
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie <i>ORAL Step</i> [Strand 2015*])													
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (globalna ocena chorego)	-23,0 (27,15 [^])	177	-8,9 (27,41 [^])	176	-14,10 (-19,79; -8,41)	-23,39 (25,95 ^{**})	114	-9,19 (26,18 ^{**})	117	-14,20 (-20,92; -7,48)	0,10 (-8,71; 8,91)	n/d	NIE

[^]wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^{^^}wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

*w publikacji *Strand 2015* podano informację, że zmiany zostały obliczone dla populacji FAS (ang. full analysis set) bez dokładnej imputacji dla brakujących danych

^{**}wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie SE podanych przez autorów badania

3.18.6. Ocena jakości życia

3.18.6.1. Stopień niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI

W ramach porównania pośredniego BAR z TOF analizowano także częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI. Istotność kliniczną określono na podstawie częstości uzyskania minimalnej istotnej klinicznie zmiany ($\geq 0,22$ pkt) po 12 tygodniach terapii (w przypadku BAR) i ok. 13 tygodniach terapii (w przypadku TOF). Uzyskanie poprawy tego wskaźnika o $\geq 0,22$ pkt w analizowanym punkcie czasowym stwierdzono odpowiednio u około 67% chorych leczonych BAR oraz u około 61% chorych w grupie otrzymującej TOF (publikacja *Burmester 2013*). Uzyskanie istotnej klinicznie poprawy tego wskaźnika o $\geq 0,22$ pkt po 13 tygodniach terapii stwierdzono ponadto u 54,2% chorych w grupie TOF (publikacja *Strand 2015*, której autorzy nie zastosowali imputacji brakujących danych). Różnica w częstości uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności między grupami BAR i TOF nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 122.
Częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>ORAL Step</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TOF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Genovese 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie <i>ORAL Step</i> [Burmester 2013])													
Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt	119 (67,2)	177	76 (43,2)	176	OR=2,70 (1,75; 4,16)	71 (54,2)	131	53 (40,5)	131	OR=1,74 (1,07; 2,84)	OR=1,55 (0,81; 2,98)	n/d	NIE
					RD=0,24 (0,14; 0,34)					RD=0,14 (0,02; 0,26)			
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Genovese 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie <i>ORAL Step</i> [Strand 2015*])													
Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt	119 (67,2)	177	76 (43,2)	176	OR=2,70 (1,75; 4,16)	71 (60,7)	117*	55 (46,6)	118*	OR=1,77 (1,05; 2,97)	OR=1,53 (0,78; 3,00)	n/d	NIE
					RD=0,24 (0,14; 0,34)					RD=0,14 (0,01; 0,27)			

*analiza *full analysis set*, nie zastosowano imputacji danych

Na podstawie wykonanego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BAR i TOF w zakresie zmiany wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 123.

Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych – porównanie pośrednie BAR vs TOF

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>ORAL Step</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		MD (95% CI)	TOF		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie <i>ORAL Step</i> [Burmester 2013])													
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych	-0,41 (0,58 [^])	177	-0,17 (0,61 [^])	176	-0,24 (-0,36; -0,12)	-0,41 (0,52)	133	-0,17 (0,41)	132	-0,24 (-0,33; -0,13)	0,00 (-0,16; 0,16)	n/d	NIE
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie <i>ORAL Step</i> [Strand 2015])													
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych	-0,41 (0,58 [*])	177	-0,17 (0,61 [*])	176	-0,24 (-0,36; -0,12)	-0,43 (0,43 ^{^^})	117	-0,18 (0,43 ^{^^})	118	-0,25 (-0,36; -0,14)	0,01 (-0,15; 0,17)	n/d	NIE

[^]wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^{^^}wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie SE podanych przez autorów badania

^{*}wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

3.18.6.2. Ocena jakości życia wg formularza SF-36

W ramach analizy oceniano częstość występowania poprawy wyniku oceny zdrowia fizycznego oraz psychicznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiany istotne klinicznie). Okres obserwacji wynosił w badaniu *RA-BEACON* 12 tygodni, a w badaniu *ORAL Step* ok. 13 tygodni. Poprawę wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt zaobserwowano u ok. 64% chorych w grupie otrzymującej badaną interwencję oraz u ok. 68% chorych leczonych TOF. Z kolei, poprawę wyniku oceny zdrowia psychicznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt zaobserwowano u ok. 44% chorych otrzymujących BAR i 54% chorych stosujących TOF. Na podstawie porównania pośredniego nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy pomiędzy grupą BAR i TOF w częstości występowania poprawy wyniku oceny zdrowia fizycznego oraz psychicznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 124.
Częstość uzyskania istotnej klinicznie zmiany w ocenie jakości życia chorych wg formularza SF-36

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>ORAL Step</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TOF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016] – ok. 13 tygodni (badanie <i>ORAL Step</i> [Strand 2015])													
Poprawa wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiana istotna klinicznie)	113 (63,8)	177	85 (48,3)	176	OR=1,89 (1,23; 2,89)	80 (67,8)	118	57 (49,1)	116	OR=2,18 (1,28; 3,70)	OR=0,87 (0,44; 1,71)	n/d	NIE
					RD=0,16 (0,05; 0,26)					RD=0,19 (0,06; 0,31)	RD=-0,03 (-0,19; 0,13)		
Poprawa wyniku oceny zdrowia psychicznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiana istotna klinicznie)	78 (44,1)	177	70 (39,8)	176	OR=1,19 (0,78; 1,82)	64 (54,2)	118	43 (37,1)	116	OR=2,01 (1,19; 3,39)	OR=0,59 (0,30; 1,16)	n/d	NIE
					RD=0,04 (-0,06; 0,15)					RD=0,17 (0,05; 0,30)	RD=-0,13 (-0,29; 0,03)		

3.18.6.3. Ocena funkcjonalna chorych wg formularza FACIT-F

W ramach porównania pośredniego oceniano zmianę w ocenie funkcjonalnej osób przewlekle chorych wg kwestionariusza FACIT-F. W grupie chorych leczonych BAR zaobserwowano podwyższenie wartości wskaźnika o około 8 punktów po 12 tygodniach, a w grupie chorych stosujących TOF zaobserwowano podwyższenie wartości wskaźnika o około 6 punktów po ok. 13 tygodniach. Analiza zmian w ocenie funkcjonalnej chorych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie tego punktu końcowego.

W poniższej tabeli zaprezentowano poszczególne wyniki.

Tabela 125.
Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>ORAL Step</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		MD (95% CI)	TOF		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016] – ok. 13 tygodni (badanie <i>ORAL Step</i> [Strand 2015])													
Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych	8,1 (11,20*)	177	5,2 (11,51*)	176	2,90 (0,53; 5,27)	6,27 (10,92**)	117	1,11 (11,10**)	114	5,16 (2,32; 8,00)	-2,26 (-5,96; 1,44)	n/d	NIE

*wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

**wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie SE podanych przez autorów badania

^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

3.18.6.4. Ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L

W badaniu *RA-BEACON* zmiana wskaźnika oceny stanu zdrowia względem wartości początkowych obliczony wg algorytmu brytyjskiego i amerykańskiego wyniosła odpowiednio 0,169 pkt i 0,116 pkt po 12 tygodniach. Z kolei w badaniu *ORAL Step* zmiana wskaźnika oceny stanu zdrowia względem wartości początkowych wyniosła 0,15 pkt po ok. 13 tygodniach, przy czym w badaniu nie określono algorytmu, wg którego obliczono wynik. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnie statystycznej różnicy pomiędzy grupą BAR i TOF w zakresie zmiany oceny jakości życia chorych wg kwestionariusza EQ-5D-5L.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 126.
Zmiana oceny jakości życia chorych wg kwestionariusza EQ-5D-5L

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>ORAL Step^^</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		MD (95% CI)	TOF		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016] – ok. 13 tygodni (badanie <i>Strand 2015</i> [Strand 2015])													
Zmiana wskaźnika oceny stanu zdrowia obliczony wg algorytmu brytyjskiego	0,169 (0,24*)	177	0,036 (0,25*)	176	0,13 (0,08; 0,18)	0,15 (0,32**)	115	0,03 (0,32**)	115	0,12 (0,04; 0,20)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
Zmiana wskaźnika oceny stanu zdrowia obliczony wg algorytmu amerykańskiego	0,116 (0,17*)	177	0,026 (0,17*)	176	0,09 (0,05; 0,13)	0,15 (0,32**)	115	0,03 (0,32**)	115	0,12 (0,04; 0,20)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE

*wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

**wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie SE podanych przez autorów badania

^wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

^^w publikacji nie podano informacji wg którego algorytmu obliczono zmianę wskaźnika oceny stanu zdrowia, dlatego dokonano porównania zarówno z wynikiem uzyskanym wg algorytmu brytyjskiego, jak i amerykańskiego

3.19. Ocena bezpieczeństwa BAR względem TOF w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie

Oceny bezpieczeństwa baricytynibu względem tofacytynibu dokonano na podstawie porównania wyników z badania *RA-BEACON* (publikacja *Genovese 2016*) oraz *ORAL Step* (publikacja *Burmester 2013*) dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.19.1. Zgony

Różnica w częstości występowania zgonów raportowana w badaniach *RA-BEACON* oraz *ORAL Step* nie jest istotna statystycznie. W badaniu *ORAL Step* nie odnotowano żadnego zgonu. W badaniu *RA-BEACON* odnotowano 1 zgon w ramieniu BAR, który nastąpił w 47 dniu terapii w wyniku zakrzepicy tętnicy podstawnej u 76-letniego chorego z cukrzycą w wywiadzie, leczonego uprzednio ≥ 3 lekami z grupy bDMARDs, a więc u chorego z populacji bardzo obciążonej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 127.
Częstość występowania zgonów – porównanie pośrednie BAR vs TOF

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>ORAL Step</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR +csDMARD		PLC +csDMARD		OR/RD (95% CI)	TOF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Genovese 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie <i>ORAL Step</i> [Burmester 2013])													
Zgony ogółem	1 (0,6)*	177	0 (0,0)	176	OR=7,35 (0,15; 370,29)	0 (0,0)	133	0 (0,0)	132	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	NIE
					RD=0,01 (-0,01; 0,02)					RD=0,00 (-0,01; 0,01)	RD=0,01 (-0,01; 0,03)		

*jeden zgon nastąpił w 47 dniu w wyniku z zakrzepicy tętnicy podstawnej u 76-letniego chorego z cukrzycą w wywiadzie

3.19.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono, że różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowana w badaniach *RA-BEACON* oraz *ORAL Step* nie jest istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 128.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie BAR vs TOF

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>ORAL Step</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TOF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Genovese 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie <i>ORAL Step</i> [Burmester 2013])													
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	11 (6,3)	177	7 (4,0)	176	OR=1,60 (0,61; 4,23)	2 (1,5)	133	6 (4,5)	132	OR=0,32 (0,06; 1,62)	OR=5,00 (0,74; 33,81)	n/d	NIE
					RD=0,02 (-0,02; 0,07)					RD=-0,03 (-0,07; 0,01)	RD=0,05 (-0,01; 0,11)		
Ciężkie zakażenia ogółem	3 (1,7)	177	3 (1,7)	176	OR=0,99 (0,20; 4,99)	0 (0,0)	133	0 (0,0)	132	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	NIE
					RD=-0,0001 (-0,03; 0,03)					RD=0,00 (-0,01; 0,01)	RD=0,00 (-0,03; 0,03)		

3.19.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W populacji ogólnej zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia stwierdzono u 119 (67,2%) chorych stosujących BAR oraz u 71 (53,4%) chorych stosujących TOF. Różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych była istotna statystycznie na niekorzyść analizowanej interwencji. Należy zaznaczyć, że w przypadku badania *RA-BEACON* 37,9% chorych w grupie BAR oraz 35,2% chorych w grupie PLC stosowało uprzednio terapię biologiczną inną niż inhibitory TNF-alfa. W przypadku badania *ORAL Step* odsetek ten był ponad dwukrotnie mniejszy i wynosił odpowiednio 15,8% w grupie TOF oraz 10,6% w grupie PLC. Można zatem stwierdzić, że populacja chorych w badaniu *RA-BEACON* była bardziej obciążona pod względem wcześniejszego leczenia niż w przypadku badań dla komparatora.

W grupie stosującej BAR i TOF odpowiednio 9 (5,1%) i 8 (6%) chorych przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Różnica nie jest istotna statystycznie.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 129.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia – porównanie pośrednie BAR vs TOF

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON					Badanie ORAL Step					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TOF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
12 tygodni (badanie RA-BEACON [Genovese 2016]) – ok. 13 tygodni (badanie ORAL Step [Burmester 2013])													
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	119 (67,2)	177	96 (54,5)	176	OR=1,71 (1,11; 2,63)	71 (53,4)	133	75 (56,8)	132	OR=0,87 (0,54; 1,41)	OR=1,97 (1,03; 3,75)	NNH=6 (3; 250)	TAK
					RD=0,13 (0,03; 0,23)					RD=-0,03 (-0,15; 0,09)	RD=0,16 (0,004; 0,32)		
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia	9 (5,1)	177	4 (2,3)	176	OR=2,30 (0,70; 7,62)	8 (6,0)	133	7 (5,3)	132	OR=1,14 (0,40; 3,25)	OR=2,02 (0,41; 9,88)	n/d	NIE
					RD=0,03 (-0,01; 0,07)					RD=0,01 (-0,05; 0,06)	RD=0,02 (-0,05; 0,09)		

3.20. Ocena skuteczności BAR względem TCZ w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie

Skuteczność baricytynibu względem tocilizumabu oceniano na podstawie porównania pośredniego dwóch badań: *RA-BEACON* (*Genovese 2018, Genovese 2016, Smolen 2016*) porównującym BAR z PLC oraz *RADIATE* (*Strand 2012, Emery 2008*) porównującym TCZ z PLC w populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których odnotowano niepowodzenie leczenia bDMARDs.

Maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było wykonanie porównania BAR z TCZ wynosił 24 tygodnie. Skuteczność BAR względem TCZ została oceniona w zakresie następujących punktów końcowych:

- ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby:
 - ⊗ ocena w skali DAS28;
 - ⊗ odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR;
 - ⊗ ocena aktywności choroby w skali VAS;
- ⊗ ocena natężenia bólu odczuwanego przez chorego;
- ⊗ ocena jakości życia:
 - ⊗ ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI;
 - ⊗ ocena funkcjonalna chorych wg wskaźnika FACIT-F.

Wyniki przeprowadzonego porównania BAR vs TCZ należy traktować ze szczególną ostrożnością, ponieważ podczas analizy odnotowano znaczny stopień heterogeniczności grup kontrolnych, jednak nie zidentyfikowano jednoznacznie czynnika wpływającego na kształt wyników uzyskiwanych w grupach chorych stosujących PLC. W przypadku większości punktów końcowych efekt leczenia w grupie kontrolnej w badaniu *RA-BEACON* dla BAR był wyższy niż w przypadku badania *RADIATE* dla TCZ, co wpłynęło na zmniejszenie różnicy w częstości występowania remisji choroby pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w badaniu *RA-BEACON*. Ponadto w przypadku odpowiedzi na leczenie wg DAS28 autorzy publikacji *Emery 2008* (badanie *RADIATE*) raportowali częstość występowania tego punktu końcowego

w sposób niejasny - nie przedstawiono informacji, czy ocena dokonana została na podstawie poziomu CRP czy OB.

Eksperci NICE również zwrócili uwagę na lepsze wyniki uzyskiwane przez chorych stosujących tocilizumab w porównaniu do wszystkich innych dostępnych technologii. Eksperci kliniczni wskazali jednocześnie na nieco odmienną charakterystykę badań dla TCZ w porównaniu z badaniami dla innych leków i ostatecznie orzekli, że TCZ charakteryzuje się porównywalną skutecznością z innymi bDMARDs [NICE 2017].

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.20.1. Remisja aktywności choroby

Wyniki porównania pośredniego BAR z TCZ w zakresie częstości uzyskania remisji choroby na podstawie DAS28-CRP oraz DAS28-OB po 24 tygodniach terapii wskazują na znamienne statystycznie przewagę TCZ. Wyniki tego porównania należy jednak interpretować ze szczególną ostrożnością, ponieważ autorzy w badaniu *RADIATE* dla TCZ nie przedstawili informacji, czy ocena dokonana została na podstawie skali DAS28-CRP czy DAS28-OB (analitycy zdecydowali o przeliczeniu obu wariantów). Należy również zauważyć, że efekt leczenia w grupie kontrolnej w badaniu *RA-BEACON* dla BAR był wyższy niż w przypadku badania *RADIATE* dla TCZ, co wpłynęło na zmniejszenie różnicy w częstości występowania remisji choroby pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w badaniu *RA-BEACON*. Z wymienionych powodów bardziej odpowiednim sposobem interpretacji wyników jest odniesienie odsetków chorych z remisją choroby, które uzyskano w grupach dla ocenianych interwencji – w przypadku oceny remisji w skali DAS28-CRP odsetki te są zbliżone, tj. 21,5% chorych z odnotowaną remisją RZS wśród chorych leczonych BAR oraz 30% chorych w stanie remisji w grupie chorych leczonych TCZ.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 130.
Częstość uzyskania remisji choroby – porównanie pośrednie BAR vs TCZ

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>RADIATE</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR+ csDMARD		PLC+ csDMARD		OR/RD (95% CI)	TCZ+ csDMARD		PLC+ csDMARD		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
24 tygodnie (badanie <i>RA-BEACON</i> [Genovese 2016]) – 24 tygodnie (badanie <i>RADIATE</i> [Emery 2008])													
Wynik w skali DAS28-CRP <2,6 pkt [^]	38 (21,5)	177	11 (6,3)	176	OR=4,10 (2,02; 8,32)	51 (30,0 ^{**})	170	3 (1,9 ^{***})	158	OR=22,14 (6,75; 72,69)	OR=0,19 (0,05; 0,74)	NNH=7 (4; 33)	TAK
					RD=0,15 (0,08; 0,22)					RD=0,28 (0,21; 0,35)	RD=-0,13 (-0,23; -0,03)		
Wynik w skali DAS28-OB <2,6 pkt [^]	15 (8,5)	177	6 (3,4)	176	OR=2,62 (0,99; 6,93)	51 (30,0 ^{**})	170	3 (1,9 ^{***})	158	OR=22,14 (6,75; 72,69)	OR=0,12 (0,03; 0,55)	NNH=4 (3; 7)	TAK
					RD=0,05 (0,002; 0,10)					RD=0,28 (0,21; 0,35)	RD=-0,23 (-0,32; -0,14)		

[^]liczbę n obliczono samodzielnie na podstawie podanych przez autorów odsetków

^{**}w publikacji podano odsetek 30,1%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{***}w publikacji podano odsetek 1,6%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

[^]w badaniu *RADIATE* nie określono, czy skala DAS28 była mierzona względem CRP czy OB, dlatego przeliczone zostały oba warianty

3.20.2. Niska aktywność choroby

Wyniki porównania pośredniego BAR z TCZ w zakresie częstości uzyskania niskiej aktywności choroby na podstawie DAS28-CRP oraz DAS28-OB po 24 tygodniach terapii wskazują na znamiennej statystycznie przewagę TCZ. Podobnie jednak jak w przypadku częstości występowania remisji choroby, wyniki tego porównania należy jednak interpretować ze szczególną ostrożnością, ponieważ autorzy w badaniu *RADIATE* dla TCZ nie przedstawili informacji, czy ocena dokonana została na podstawie skali DAS28-CRP czy DAS28-OB (analitycy zdecydowali o przeliczeniu obu wariantów). Dodatkowo, ponownie, w grupie kontrolnej w badaniu *RADIATE* dla TCZ odsetek chorych z niską aktywnością choroby w skali DAS28-CRP był niemal dwukrotnie niższy niż w przypadku badania *RA-BEACON* dla BAR, co wpłynęło na wielkość różnic pomiędzy grupą interwencji badanej a kontrolnej i w konsekwencji wynik porównania pośredniego.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 131.

Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby – porównanie pośrednie BAR vs TCZ

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>RADIATE</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TCZ		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
24 tygodnie (badanie <i>RA-BEACON</i> [Genovese 2016]) – 24 tygodnie (badanie <i>RADIATE</i> [Emery 2008])													
Wynik w skali DAS28-CRP ≤3,2 pkt	58 (32,8)	177	20 (11,4)	176	OR=3,80 (2,17; 6,67)	87 (51,2)	170	8 (5,1 ^{**})	158	OR=19,65 (9,08; 42,54)	OR=0,19 (0,07; 0,50)	NNH=4 (2; 7)	TAK
					RD=0,21 (0,13; 0,30)					RD=0,46 (0,38; 0,54)	RD=-0,25 (-0,37; -0,13)		
Wynik w skali DAS28-OB ≤3,2 pkt	30 (16,9)	177	13 (7,4)	176	OR=2,56 (1,29; 5,09)	87 (51,2)	170	8 (5,1 ^{**})	158	OR=19,65 (9,08; 42,54)	OR=0,13 (0,05; 0,37)	NNH=2 (2; 3)	TAK
					RD=0,10 (0,03; 0,16)					RD=0,46 (0,38; 0,54)	RD=-0,36 (-0,46; -0,26)		

*liczbę n obliczono samodzielnie na podstawie podanych przez autorów odsetków

**w publikacji podano odsetek 4,9%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^w badaniu *RADIATE* nie określono, czy skala DAS28 była mierzona względem CRP czy OB

3.20.3. Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20 była istotnie statystycznie niższa w przypadku chorych leczonych BAR niż TCZ w populacji ogólnej, w podgrupie chorych po leczeniu co najmniej 2 inhibitorami TNF-alfa oraz chorych po leczeniu adalimumabem. Wynik porównania pośredniego należy jednak interpretować z ostrożnością. W grupie kontrolnej w badaniu *RADIATE* dla TCZ odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie był dwukrotnie, a w niektórych przypadkach nawet trzykrotnie niższy niż w przypadku badania *RA-BEACON* dla BAR, co wpłynęło na wielkość różnic pomiędzy grupą interwencji badanej a kontrolnej i w konsekwencji wynik porównania pośredniego. Należy przy tym zauważyć, że częstość odpowiedzi na leczenie jaką uzyskiwano w grupach ocenianych interwencji była zbliżona (w populacji ogólnej wynosiła 46,3% chorych w badaniu *RA-BEACON* dla BAR oraz 50,0% chorych w badaniu *RADIATE* dla TCZ, natomiast efekt grupy kontrolnej był odpowiednio na poziomie 27,3% chorych z odpowiedzią w przypadku badania dla BAR oraz 10,1% chorych z odpowiedzią w badaniu dla TCZ).

Przeprowadzono analizę możliwych przyczyn heterogeniczności grup kontrolnych, jednakże nie zidentyfikowano jednoznacznie czynnika wpływającego na kształt wyników uzyskiwanych w grupach chorych stosujących PLC.

W przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR50 i ACR70 w populacji ogólnej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BAR a TCZ. Można zatem wnioskować o porównywalnej skuteczności baricytynibu i tocilizumabu w przypadku tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 132.

Częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR – porównanie pośrednie BAR vs TCZ

Populacja	Badanie RA-BEACON					Badanie RADIATE					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TCZ		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie wg ACR20													
24 tygodnie (badanie RA-BEACON [Genovese 2016]) – 24 tygodnie (badanie RADIATE [Emery 2008])													
Ogółem	82 (46,3)	177	48 (27,3)	176	OR= 2,30 (1,48; 3,59) RD= 0,19 (0,09; 0,29)	85 (50,0)	170	16 (10,1)	158	OR= 8,88 (4,88; 16,14) RD= 0,40 (0,31; 0,49)	OR= 0,26 (0,12; 0,55) RD= -0,21 (-0,34; -0,08)	NNH=4 (2; 12)	TAK
Chorzy po leczeniu 1 inhibitorem TNF	55 (52,9)	104	32 (30,8)	104	OR= 2,53 (1,43; 4,45) RD= 0,22 (0,09; 0,35)	45 (48,9)	92	8 (10,5)	76	OR= 8,14 (3,52; 18,83) RD= 0,38 (0,26; 0,51)	OR= 0,31 (0,11; 0,86) RD= -0,16 (-0,34; 0,02)	n/d	NIE
Chorzy po leczeniu ≥2 inhibitorami TNF [^]	26 (37,1)	70	15 (21,7)	69	OR= 2,13 (1,00; 4,50) RD= 0,15 (0,005; 0,30)	26 (50,0) [^]	52	7 (10,9) [^]	64	OR= 8,14 (3,13; 21,16) RD= 0,39 (0,23; 0,55)	OR= 0,26 (0,08; 0,88) RD= -0,24 (-0,46; -0,02)	NNH=4 (2; 50)	TAK
Chorzy po leczeniu ETA	44 (44,0)	100	27 (25,2)	107	OR= 2,33 (1,29; 4,19) RD= 0,19 (0,06; 0,32)	35 (52,2)	67	8 (16,3)	49	OR= 5,61 (2,29; 13,74) RD= 0,36 (0,20; 0,52)	OR= 0,42 (0,14; 1,21) RD= -0,17 (-0,38; 0,04)	n/d	NIE
Chorzy po leczeniu ADA	32 (45,1)	71	21 (26,9)	78	OR= 2,23 (1,12; 4,42) RD= 0,18 (0,03; 0,33)	26 (53,1)	49	3 (4,8)	62	OR= 22,23 (6,13; 80,65) RD= 0,48 (0,33; 0,63)	OR= 0,10 (0,02; 0,43) RD= -0,30 (-0,51; -0,09)	NNH=3 (2; 50)	TAK

Chorzy po leczeniu INF	25 (44,6)	56	12 (27,3)	44	OR=2,15 (0,92; 5,02)	24 (44,4)	54	5 (10,6)	47	OR= 6,72 (2,30; 19,62)	OR= 0,32 (0,09; 1,26)	n/d	NIE
					RD= 0,15 (-0,01; 0,36)						RD= 0,34 (0,18; 0,50)		
Odpowiedź na leczenie wg ACR 50													
24 tygodnie (badanie RA-BEACON [Genovese 2016]) – 24 tygodnie (badanie RADIATE [Emery 2008])													
Ogółem	52 (29,4)	177	23 (13,1)	176	OR= 2,77 (1,61; 4,77)	49 (28,8)	170	6 (3,8)	158	OR= 10,26 (4,25; 24,75)	OR= 0,27 (0,10; 0,76)	n/d	NIE
					RD= 0,16 (0,08; 0,25)						RD= 0,25 (0,18; 0,32)		
Odpowiedź na leczenie wg ACR 70													
24 tygodnie (badanie RA-BEACON [Genovese 2016]) – 24 tygodnie (badanie RADIATE [Emery 2008])													
Ogółem	30 (16,9)	177	6 (3,4)	176	OR= 5,78 (2,34; 14,28)	21 (12,4)	170	2 (1,3)	158	OR= 10,99 (2,53; 47,70)	OR= 0,53 (0,09; 2,95)	n/d	NIE
					RD= 0,14 (0,07; 0,20)						RD= 0,11 (0,06; 0,16)		

^w przypadku TCZ chorzy byli po niepowodzeniu dokładnie dwoma inhibitorami TNF-alfa

3.20.4. Ocena aktywności choroby w skali VAS

Aktywność choroby oceniano w badaniach *RA-BEACON* i *RADIATE* w skali VAS. W ramach analizy dokonano porównania pośredniego oceny aktywności według chorego. W 12. tygodniu średnia wartość w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych BAR zmniejszyła się o ok. 23 pkt, a w grupie TCZ o ok. 26 pkt, różnica między grupami wyniosła 4 pkt i nie była znamienna statystycznie. Po 24 tygodniach terapii odnotowano zmniejszenie aktywności choroby o ok. 25 pkt i ok. 33 pkt odpowiednio u chorych leczonych BAR i chorych stosujących TCZ, różnica pomiędzy grupami wyniosła 1,4 pkt i nie była istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 133.

Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych – porównanie pośrednie BAR vs TCZ

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>RADIATE</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		MD (95% CI)	TCZ		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	Średnia (SD) ^{^^}	N	Średnia (SD) ^{^^}	N		Średnia (SD) ^{^^}	N	Średnia (SD) ^{^^}	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Genovese 2016] – 12 tygodni (badanie <i>RADIATE</i> [Strand 2012])													
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych – globalna ocena chorego (0-100)	-23,0 (27,15 [^])	177	-8,9 (27,41 [^])	176	-14,10 (-19,79; -8;41)	-25,9 ^{**} (28,75 [*])	151	-7,8 ^{**} (23,61 [*])	138	-18,1 (-24,15; -12,05)	4,0 (-4,31; 12,31)	n/d	NIE
24 tygodnie (badanie <i>RA-BEACON</i> [Genovese 2016] – 24 tygodnie (badanie <i>RADIATE</i> [Strand 2012])													
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych – globalna ocena chorego (0-100)	-24,8 (28,51 [^])	177	-8,8 (28,77 [^])	176	-16,00 (-21,98; -10,02)	-32,8 (28,39 [*])	129	-15,4 (28,12 [*])	61	-17,4 (-25,99; -8,81)	1,4 (-9,07; 11,87)	n/d	NIE

[^]wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^{^^}wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

^{*}wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie odczytanego z wykresu błędu standardowego

^{**}wartości odczytane z wykresu

3.20.5. Ocena natężenia bólu

W badaniach *RA-BEACON* i *RADIATE* oceniano również natężenie bólu. Po 12 tygodniach terapii stwierdzono zmniejszenie natężenia bólu o ok. 22 mm w skali VAS w grupie chorych stosujących BAR oraz zmniejszenie o ok. 24 mm w skali VAS w grupie chorych stosujących TCZ, różnica między grupami wyniosła 5,5 mm i nie była istotna statystycznie. W 24. tygodniu terapii obserwowano zmniejszenie natężenia bólu o 24 mm i ok. 33 mm odpowiednio u chorych leczonych BAR i TCZ, różnica między grupami wyniosła 8,7 mm i nie była istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 134. Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS – porównanie pośrednie BAR vs TCZ

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>RADIATE</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		MD (95% CI)	TCZ		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	Średnia (SD) ^{***}	N	Średnia (SD) ^{***}	N		Średnia (SD) ^{^^}	N	Średnia (SD) ^{^^}	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016] – 12 tygodni (badanie <i>RADIATE</i> [Strand 2012])													
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych (ocena chorego) [mm]	-22,3 (27,49 [^])	177	-8,8 (27,07 [^])	176	-13,50 (-19,19; -7,81)	-23,7 ^{**} (29,74 [*])	151	-4,7 ^{**} (23,59 [*])	138	-19,0 (-25,16; -12,84)	5,5 (-2,89; 13,89)	n/d	NIE
24 tygodnie (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016] – 24 tygodnie (badanie <i>RADIATE</i> [Strand 2012])													
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych (ocena chorego) [mm]	-24,0 (30,21 ^{^^})	177	-8,8 (30,12 ^{^^})	176	-15,20 (-21,49; -8,91)	-32,5 (24,65 [*])	129	-8,6 (31,24 [*])	61	-23,9 (-32,82; -14,98)	8,7 (-2,21; 19,61)	n/d	NIE

*wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie odczytanego z wykresu błędu standardowego

**wartości odczytane z wykresu

*** średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów

[^]wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^{^^}średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów dostosowana do zmiany względem wartości początkowych w grupie TCZ i grupie kontrolnej na podstawie modelu ANOVA

3.20.6. Ocena jakości życia

3.20.6.1. Stopień niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI

W ramach porównania pośredniego BAR z TCZ analizowano częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI po 24 tygodniach terapii. Istotność kliniczną określono na podstawie częstości uzyskania minimalnej istotnej klinicznie zmiany ($\geq 0,22$ pkt) po 24. tygodniach terapii. Uzyskanie poprawy tego wskaźnika o $\geq 0,22$ pkt w analizowanym punkcie czasowym stwierdzono odpowiednio u około 53% chorych leczonych BAR oraz u 66,5% chorych w grupie otrzymującej TCZ. Różnic pomiędzy grupami nie były jednak znamienne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 135.

Częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI – porównanie pośrednie BAR vs TCZ

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>RADIATE</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TCZ		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
24 tygodnie (badanie <i>RA-BEACON</i> [Genovese 2016]) – 24 tygodnie (badanie <i>RADIATE</i> [Strand 2012])													
Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt (zmiana istotna klinicznie)	94 (53,1)	177	53 (30,1)	176	OR=2,63 (1,70; 4,07)	113 (66,5)*	170	51 (32,3)	158	OR=4,16 (2,62; 6,60)	OR=0,63 (0,33; 1,19)	n/d	NIE
					RD=0,23 (0,13; 0,33)					RD=0,34 (0,24; 0,44)	RD=-0,11 (-0,25; 0,03)		

*w publikacji podano wartość 66,2%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

W badaniach *RA-BEACON* i *RADIATE* analizowano także zmianę wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych, po 12 tygodniach u chorych leczonych BAR odnotowano spadek jego wartości o 0,41 pkt, natomiast wartość wskaźnika HAQ-DI w grupie chorych stosujących TCZ zmniejszyła się o 0,33 pkt. Różnica między grupami wyniosła 0,11 pkt. Z kolei po 24 tygodniach u chorych leczonych BAR odnotowano spadek wartości wskaźnika HAQ-DI o 0,43 pkt, a w grupie chorych stosujących TCZ odnotowano jego zmniejszenie o 0,39 pkt. Różnica między grupami wyniosła 0,06 pkt. Uzyskane różnice pomiędzy BAR i TCZ nie były istotne statystycznie.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 136.
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>RADIATE</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		MD (95% CI)	TCZ		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	Średnia (SD) [^]	N	Średnia (SD) [^]	N		Średnia (SD) ^{***}	N	Średnia (SD) ^{***}	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016] – 12 tygodni (badanie <i>RADIATE</i> [Strand 2012])													
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych	-0,41 (0,58 [*])	177	-0,17 (0,61 [*])	176	-0,24 (-0,36; -0,12)	-0,33 ^{**} (0,49 ^{^^})	151	0,02 ^{**} (0,47 ^{^^})	139	-0,35 (-0,46; -0,24)	0,11 (-0,05; 0,27)	n/d	NIE
24 tygodnie (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016] – 24 tygodnie (badanie <i>RADIATE</i> [Strand 2012])													
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych	-0,43 (0,61 [*])	177	-0,15 (0,64 [*])	176	-0,28 (-0,42; -0,15)	-0,39 (0,46 ^{^^})	130	-0,05 (0,31 ^{^^})	62	-0,34 (-0,45; -0,23)	0,06 (-0,11; 0,23)	n/d	NIE

*wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

**wartości odczytane z wykresu

***średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów dostosowana do zmiany względem wartości początkowych w grupie TCZ i grupie kontrolnej na podstawie modelu ANOVA

[^]wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

^{^^}wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie odczytanego z wykresu błędu standardowego

3.20.6.2. Ocena funkcjonalna chorych wg wskaźnika FACIT-F

Na podstawie analizy zmian w ocenie funkcjonalnej chorych po 12 tygodniach stwierdzono zmianę wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych o ok. 8 pkt w grupie chorych leczonych BAR i o ok 8 pkt w grupie chorych stosujących TCZ. Wartość MD dla porównania pośredniego wyniosła -3,6 pkt, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Należy zwrócić uwagę, że w ramieniu PLC wyższą zmianę odnotowano w badaniu *RA-BEACON* niż *RADIATE*, co wpłynęło na uzyskany wynik porównania pośredniego. Po 24 tygodniach terapii stwierdzono zmianę wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych o ok. 9 pkt zarówno w grupie BAR jak i TCZ, różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 137.
Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych – porównanie pośrednie BAR vs TCZ

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>RADIATE</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		MD (95% CI)	TCZ		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N				
12 tygodni (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016] – 12 tygodni (badanie <i>RADIATE</i> [Strand 2012])													
Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych	8,1 (11,20 [^])	177	5,2 (11,51 [^])	176	2,90 (0,53; 5,27)	8,4* (12,08 ^{^^})	146	1,9* (9,30 ^{^^})	135	6,50 (3,99; 9,01)	-3,6 (-7,05; -0,15)	n/d	TAK
24 tygodnie (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016] – 24 tygodnie (badanie <i>RADIATE</i> [Strand 2012])													
Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych	9,2 (11,88 [^])	177	5,7 (11,85 [^])	176	3,50 (1,02; 5,98)	8,83 (12,15 ^{^^})	129	4,22 (8,06 ^{^^})	60	4,61 (1,69; 7,53)	-1,11 (-4,94; 2,72)	n/d	NIE

*wartości odczytane z wykresu

**wartości średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

***średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów dostosowana do zmiany względem wartości początkowych w grupie TCZ i grupie kontrolnej na podstawie modelu ANOVA

[^]wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanych przez autorów badania

^{^^}wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie odczytanego z wykresu błędu standardowego

3.20.6.3. Ocena jakości życia wg formularza SF-36

Częstość uzyskania istotnej klinicznie zmiany w ocenie jakości życia chorych wg formularza SF-36 analizowano po 24 tygodniach terapii. Na podstawie porównania pośredniego wykazano, że poprawa wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt jest istotnie statystycznie wyższa wśród chorych stosujących TCZ w porównaniu do BAR. Należy ponownie zwrócić uwagę na heterogeniczność wyników uzyskanych w grupach kontrolnych. Podczas gdy wyniki w grupie BAR i TCZ były zbliżone (ok. 64% vs. ok. 68%), w grupach kontrolnych wynosiły one odpowiednio ok. 49% w badaniu *RA-BEACON* i 38% w badaniu *RADIATE*.

Różnica między grupami, dotycząca częstości występowania poprawy wyniku oceny zdrowia psychicznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt nie była istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 138.

Częstość uzyskania istotnej klinicznie zmiany w ocenie jakości życia chorych wg formularza SF-36 – porównanie pośrednie BAR vs TCZ

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON					Badanie RADIATE					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TCZ		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
24 tygodnie (badanie RA-BEACON [Smolen 2016]) – 24 tygodnie (badanie RADIATE [Strand 2012])													
Poprawa wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiana istotna klinicznie)	113 (63,8)	177	86 (48,9)	176	OR=1,85 (1,21; 2,83)	115 (67,6*)	170	60 (38,0**)	158	OR=3,42 (2,17; 5,38)	OR=0,54 (0,29; 1,01)	NNH=6 (3; 200)	TAK
					RD=0,15 (0,05; 0,25)					RD=0,30 (0,19; 0,40)			
Poprawa wyniku oceny zdrowia psychicznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiana istotna klinicznie)	78 (44,1)	177	79 (44,9)	176	OR=0,97 (0,64; 1,47)	95 (55,9***)	170	67 (42,4^)	158	OR=1,72 (1,11; 2,66)	OR=0,56 (0,31; 1,03)	n/d	NIE
					RD=-0,01 (-0,11; 0,10)					RD=0,13 (0,03; 0,24)			

*w publikacji podano odsetek równy 67,8%, nieznana przyczyna rozbieżności

**w publikacji podano odsetek równy 37,7%, nieznana przyczyna rozbieżności

***w publikacji podano odsetek równy 56,2%, nieznana przyczyna rozbieżności

^w publikacji podano odsetek równy 42,6%, nieznana przyczyna rozbieżności

3.21. Ocena bezpieczeństwa BAR względem TCZ w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie

Oceny bezpieczeństwa baricytynibu względem tocilizumabu dokonano na podstawie porównania wyników z badania *RA-BEACON* (*Genovese 2016, Smolen 2016*) oraz *RADIATE* (*Emery 2008*) dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.21.1. Zgony

Różnica w częstości występowania zgonów raportowana w badaniach *RA-BEACON* oraz *RADIATE* nie jest istotna statystycznie. W badaniu oceniającym bezpieczeństwo TCZ nie stwierdzono zgonu. W badaniu dotyczącym BAR odnotowano 1 zgon, który nastąpił w 47. dniu terapii w wyniku zakrzepicy tętnicy podstawnej u 76-letniego chorego z cukrzycą w wywiadzie, leczonego uprzednio ≥ 3 lekami bDMARDs, a więc u chorego z populacji szczególnie obciążonej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 139. Częstość występowania zgonów – porównanie pośrednie BAR vs TCZ

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>RADIATE</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TCZ		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
24 tygodnie (badanie <i>RA-BEACON</i> [Smolen 2016]) – 24 tygodnie (badanie <i>RADIATE</i> [Emery 2008])													
Zgon	1 (0,6)*	177	0 (0,0)	176	OR=7,35 (0,15; 370,29)	0 (0,0)	175	0 (0,0)	160	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	NIE
					RD=0,01 (-0,01; 0,02)					RD=0,00 (-0,01; 0,01)	RD=0,01 (-0,01; 0,03)		

*jeden zgon nastąpił w wyniku zakrzepicy tętnicy podstawnej u 76-letniego chorego z cukrzycą w wywiadzie

3.21.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W populacji ogólnej ciężkie zdarzenia niepożądane po 24 tygodniach terapii wystąpiły u 10,2% chorych stosujących BAR oraz u 6,3% chorych stosujących TCZ. Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród chorych leczonych baricytynibem i tocilizumabem. Istotnej statystycznie różnicy między interwencjami nie stwierdzono również w częstości występowania ciężkich zakażeń (3,4% chorych w grupie BAR vs 4,6% chorych w grupie TCZ).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 140.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie BAR vs TCZ

Punkt końcowy	Badanie <i>RA-BEACON</i>					Badanie <i>RADIATE</i>					Wynik porównania pośredniego		
	BAR		PLC		OR/RD (95% CI)	TCZ		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
24 tygodnie (badanie <i>RA-BEACON</i> [Genovese 2016]) – 24 tygodnie (badanie <i>RADIATE</i> [Emery 2008])													
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	18 (10,2)	177	13 (7,4)	176	OR=1,42 (0,67; 2,99)	11 (6,3)	175	18 (11,3)	160	OR=0,53 (0,24; 1,16)	OR=2,68 (0,90; 7,94)	n/d	NIE
					RD=0,03 (-0,03; 0,09)					RD=-0,05 (-0,11; 0,01)			
Zakażenia ogółem	6 (3,4)	177	5 (2,8)	176	OR=1,20 (0,36; 4,01)	8 (4,6)	175	5 (3,1)	160	OR=1,49 (0,48; 4,64)	OR=0,81 (0,15; 4,21)	n/d	NIE
					RD=0,01 (-0,03; 0,04)					RD=0,01 (-0,03; 0,06)			
Zaburzenia żołądka i jelit	0 (0,0)	177	0 (0,0)	176	Nieвозмоżliwe do obliczenia	2 (1,1)	175	2 (1,3)	160	OR=0,91 (0,13; 6,56)	Nieвозмоżliwe do obliczenia	n/d	NIE
					RD=0,00 (-0,01; 0,01)					RD=-0,001 (-0,02; 0,02)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 (1,7)	177	4 (2,3)	176	OR=0,74 (0,16; 3,36)	1 (0,6)	175	5 (3,1)	160	OR=0,18 (0,02; 1,54)	OR=4,11 (0,29; 58,32)	n/d	NIE
					RD=-0,01 (-0,03; 0,02)					RD=-0,03 (-0,05; 0,004)			

3.22. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.23. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa baricytynibu została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant*® [ChPL Olumiant®];

- komunikaty *PRAC*²¹ 2017, 2018 i 2018a [PRAC 2017, 2018, 2018a];
- komunikat *CHMP*²² 2020 [CHMP 2020];
- dokumenty wydane przez *EMA* [EMA 2017a, EMA 2017b];
- dokument *FDA* 2020 [FDA 2020];
- danych z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [ADRReports 2020];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2020].

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przedstawiono szczegółowo w poniższych rozdziałach.

3.23.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.23.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zakażenia

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

Gruźlica

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Olumiant® należy sprawdzić, czy chory nie ma gruźlicy. Nie należy go podawać chorym z czynną gruźlicą. U chorych z uprzednio

²¹ Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

²² Komitet ds. Produktów Leczniczych Przeznaczonych dla Ludzi

nieleczonym, utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy należy rozważyć terapię przeciwgruźliczą przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Olumiant®.

Zmiany w obrazie morfologicznym krwi

Wartości bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) poniżej 1×10^9 komórek/l, bezwzględnej liczby limfocytów (ALC) poniżej $0,5 \times 10^9$ komórek/l i stężenia hemoglobiny poniżej 8 g/dl odnotowano u mniej niż 1% chorych w badaniach klinicznych. Nie należy rozpoczynać terapii lub należy ją tymczasowo przerwać, jeśli podczas leczenia odnotowany zostanie poziom ANC $< 1 \times 10^9$ komórek/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l lub hemoglobiny < 8 g/dl. U chorych w wieku podeszłym z reumatoidalnym zapaleniem stawów istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia limfocytozy. W rzadkich przypadkach zgłaszano wystąpienie zaburzeń limfoproliferacyjnych.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki reaktywacji zakażeń wirusowych, w tym zakażeń wirusami *Herpes* (np. wirusa ospy wietrznej i półpaśca, wirusa opryszczki). Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca zgłaszano częściej u chorych w wieku 65 lat i starszych, którzy wcześniej leczeni byli zarówno biologicznymi, jak i klasycznymi DMARDs. Jeśli u chorego rozwinie się półpasiec, terapia produktem leczniczym Olumiant® powinna zostać czasowo wstrzymana do czasu ustąpienia choroby. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Olumiant® należy przeprowadzić zgodne z klinicznymi wytycznymi badania przesiewowe pod kątem wirusowego zapalenia wątroby. Chorzy z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykazano obecność przeciwciał przeciwko HCV, ale nie wykazano obecności RNA tego wirusa, zostali dopuszczeni do udziału w badaniach. Chorzy z obecnymi przeciwciałami przeciw antygenom powierzchniowym i rdzeniowym HBV, ale bez antygenu powierzchniowego HBs, również zostali dopuszczeni do udziału w badaniach; tacy chorzy powinni być monitorowani pod kątem ekspresji DNA wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). W przypadku wykrycia DNA HBV należy skonsultować się z hepatologiem w celu ustalenia, czy uzasadnione jest przerwanie terapii.

Szczepienie

Brak jest dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki żywe u chorych otrzymujących baricytynib. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek

podczas terapii produktem leczniczym Olumiant® lub tuż przed jej rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Olumiant® zaleca się, aby wszyscy chorzy mieli wykonane wszystkie szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Lipidy

U chorych leczonych baricytynibem zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie wartości stężeń lipidów we krwi w porównaniu z placebo. Po zastosowaniu statyn stężenie cholesterolu LDL obniżyło się do wartości poprzedzających terapię. Profil lipidowy powinien zostać oceniony około 12 tygodni po rozpoczęciu terapii produktem leczniczym Olumiant®; późniejsze postępowanie w stosunku do chorych powinno być zgodne z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii. Nie został stwierdzony związek pomiędzy podwyższeniem stężenia lipidów a częstością zapadania na choroby sercowo-naczyniowe i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

Nowotwory

U chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaków. Dostępne dane kliniczne są niewystarczające do oceny potencjalnej zachorowalności na nowotwory po ekspozycji na baricytynib. Trwają obecnie prace nad oceną bezpieczeństwa długofalowego.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

Badania laboratoryjne

Tabela 141. Parametry laboratoryjne i wskazówki dotyczące monitorowania

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

Immunosupresyjne produkty lecznicze

Nie zaleca się kojarzenia z biologicznymi DMARDs lub innymi inhibitorami kinaz janusowych (JAK), ponieważ nie można wykluczyć ryzyka skumulowanego działania immunosupresyjnego. Ilość danych dotyczących stosowania baricytynibu z produktami

lecznymi o silnym działaniu immunosupresyjnym (np. z azatiopryną, takrolimusem, cyklosporyną) jest ograniczona, dlatego takie skojarzenia należy stosować ostrożnie.

Nadwrażliwość

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nadwrażliwości na lek związane z podaniem baricytynibu. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych, należy natychmiast przerwać stosowanie baricytynibu.

3.23.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u $\geq 2\%$ chorych otrzymujących produkt leczniczy Olumiant® w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs, należało zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (33,6%), zakażenia górnych dróg oddechowych (14,7%) i ból głowy (3,8%). Do zakażeń zaobserwowanych w trakcie leczenia należały też zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (1,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów produkt leczniczy Olumiant® otrzymywało łącznie 3770 chorych, co przekłada się na 10127 pacjentolat ekspozycji na lek. 2960 z tych chorych przyjmowało produkt leczniczy Olumiant® przez przynajmniej rok. W celu oceny bezpieczeństwa produktu Olumiant® w porównaniu z placebo, w okresie 16 tygodni po rozpoczęciu leczenia, zebrano dane z siedmiu badań kontrolowanych placebo (1142 chorych otrzymywało produkt w dawce 4 mg raz na dobę i 1215 chorych otrzymywało placebo).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku baricytynib.

Tabela 142.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych baricytynibem

	Olumiant® (baricytynib)	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia górnych dróg oddechowych*		Bardzo często

	Olumiant® (baricytynib)	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Półpasiec	Często
	Opryszczka**	Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit	Często
	Zakażenia dróg moczowych	Często
	Zapalenie płuc	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytoza*** > 600 x 10 ⁹ komórek/l	Często
	Neutropenia*** < 1 x 10 ⁹ komórek/l	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Obrzęk twarzy	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia***	Bardzo często
	Hipertriglicydemia***	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żył głębokich	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Ból brzucha	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność AlAT*** ≥ 3 x GGN	Często
	Zwiększona aktywność AspAT*** ≥ 3 x GGN	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Trądzik	Często
Badania diagnostyczne	Przyrost masy ciała	Niezbyt często
	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej*** > 5 x GGN	Niezbyt często

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

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

***obejmuje zmiany wykryte w czasie badań laboratoryjnych

3.23.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniach z udziałem chorych uprzednio nieleczonych częstość występowania nudności w ciągu 52 tygodni była większa w przypadku terapii skojarzonej metotreksatem i produktem

lecniczym Olumiant® (9,3%) niż w przypadku monoterapii metotreksatem (6,2%) i monoterapii produktem leczniczym Olumiant® (4,4%). Nudności najczęściej pojawiały się w ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia.

Podczas kontrolowanych badań dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów w okresie do 16 tygodni ból brzucha występował u 2,1% chorych przyjmujących produkt leczniczy Olumiant® w dawce 4 mg oraz u 1,4% chorych otrzymujących placebo.

Zakażenia

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach kontrolowanych trzykrotne i większe przekroczenie górnej granicy normy aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) i asparaginianowej (AspAT) w ciągu 16 tygodni zaobserwowano u, odpowiednio, 1,4% i 0,8% chorych otrzymujących produkt leczniczy Olumiant® oraz u 1,0% i 0,8% chorych otrzymujących placebo. W większości

przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych miało charakter bezobjawowy i przejściowy. U chorych uprzednio nieleczonych skojarzenie produktu leczniczego Olumiant® z potencjalnie hepatotoksycznymi produktami leczniczymi, takimi jak metotreksat, skutkowało zwiększeniem częstości występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz. Trzykrotne i większe przekroczenie górnej granicy normy aktywności AIAT i AspAT w czasie 52 tygodni występowało częściej w przypadku terapii skojarzonej metotreksatem i produktem leczniczym Olumiant® (7,5% i 3,8%) niż w przypadku każdego z tych leków stosowanego w monoterapii (odpowiednio 2,9% i 0,5% oraz 1,9% i 1,3%). Schemat i częstość występowania zwiększonej aktywności AIAT/AspAT były stabilne w czasie, w tym podczas długotrwałego przedłużenia badania.

Zwiększone stężenie lipidów

Leczenie baricytynibem było związane z zależnym od dawki zwiększeniem stężenia lipidów, w tym cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL i HDL. Nie odnotowano zmian w stosunku LDL/HDL. Stężenie lipidów zwiększało się w ciągu 12 tygodni, a następnie utrzymywało na stabilnym poziomie, wyższym niż na początku terapii, również w czasie długotrwałego przedłużenia badania. W kontrolowanych badaniach w okresie 16 tygodni obserwowano następującą częstość występowania zdarzeń w przypadku stosowania produktu Olumiant® w dawce 4 mg porównaniu z placebo:

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

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

Stężenie fosfokinazy kreatynowej (CPK)

W badaniach klinicznych zwiększenie stężenia CPK w czasie 16 tygodni było zgłaszane często. Istotny wzrost (ponad pięciokrotne przekroczenie normy) zaobserwowano u 0,8%

chorych otrzymujących produkt leczniczy Olumiant® i u 0,3% chorych otrzymujących placebo. W przypadku CPK zaobserwowano zależność od dawki – po 16 tygodniach jej stężenie przekroczyło normę przynajmniej pięciokrotnie u 1,5%, 0,8% i 0,6% chorych otrzymujących odpowiednio 4 mg, 2 mg i placebo. W większości przypadków stan ten był przejściowy i nie wymagał przerwania leczenia. W badaniach klinicznych nie odnotowano potwierdzonych przypadków rabdomiolizy. Stężenie fosfokinazy kreatynowej zwiększyło się po 4 tygodniach, a następnie utrzymywało się na stabilnym poziomie, wyższym niż na początku terapii, również w czasie długotrwałego przedłużenia badania.

Neutropenia

W badaniach kontrolowanych do 16 tygodnia zmniejszenie liczby neutrofilów poniżej 1×10^9 komórek/l odnotowano u 0,2% chorych otrzymujących produkt leczniczy Olumiant® i u 0,0% chorych otrzymujących placebo. Nie wykryto wyraźnego związku między zmniejszeniem liczby neutrofilów, a występowaniem ciężkich zakażeń. Jednakże w badaniach klinicznych w odpowiedzi na zmniejszenie ANC $< 1 \times 10^9$ komórek/l leczenie było przerywane. Schemat i częstość występowania obniżenia liczby neutrofilów, która utrzymywała się na poziomie niższym niż na początku terapii, były stabilne w czasie, w tym podczas długoterminowego przedłużenia badania.

Trombocytoza

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

3.23.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez EMA

W dwóch dokumentach z 2017 roku odnalezionych na stronie EMA zamieszczono informację, że stosowanie baricytynibu u chorych na RZS potencjalnie może być związane z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych. W związku z tym zalecono dodanie do planu zarządzania

ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*) oraz *ChPL Olumiant®* zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej jako ważnych potencjalnych zdarzeń niepożądanych.

Powyższa informacja została zamieszczona w najnowszym, dostępnym dokumencie *ChPL Olumiant®*. Jednocześnie zgodnie z ChPI częstość występowanie wspomnianych zdarzeń określono jako niezbyt częste.

3.23.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 3 dokumenty wydane przez PRAC odnoszące się do baricytynibu. Wśród zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych, informacje dotyczące żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz przypadki zapalenia płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* zostały, zgodnie z zaleceniem Komitetu, zamieszczone w ulotce zawierającej informacje dotyczące produktu leczniczego Olumiant®.

PRAC 2018

W dokumencie zawarto informację odnośnie BAR związaną z koniecznością uaktualnienia *ChPL Olumiant®* oraz ulotki dla chorego. Aktualizacja powinna dotyczyć uwzględnienia zapalenia płuc jako działania niepożądanego występującego „często”, zgodnie z zaleceniem PRAC z lutego 2018 r. W dokumencie zalecono ściśle monitorowanie przypadków zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* [PRAC 2018, PRAC 2018a].

PRAC 2017

W dokumencie zawarto informację odnośnie BAR związaną z koniecznością uaktualnienia *ChPL Olumiant®*. Aktualizacja powinna dotyczyć dodania ostrzeżenia dotyczącego żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej na podstawie analizy występowania żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w badaniach klinicznych z BAR [PRAC 2017].

W najnowszym dostępnym dokumencie PSUR nie odniesiono się do częstości występowania tych zdarzeń.

3.23.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu CHMP

Odnaleziono 1 komunikat CHMP wydany w 2020 roku odnoszący się do dokumentu PSUR dotyczącego okresu raportowania od 12 sierpnia 2019 roku do 12 lutego 2020 roku.

Zlecono, aby podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanej dawki baricytynibu (≤ 2 mg/dobę lub ≥ 4 mg/dobę) w trwających krócej (do 16 tygodni) lub dłużej (powyżej 16 tygodni) badaniach klinicznych z udziałem populacji chorych na RZS oraz zbiorczo z udziałem populacji chorych dla pozostałych wskazań. Na podstawie dostarczonych danych, komitety PRAC i ChMP zgodnie uznały, że wpływ BAR na stężenie AlAT i AspAT we krwi jest zależne od stosowanej dawki leku oraz zalecono umieszczenie tej informacji w ChPL.

W opinii CHMP stosunek korzyści do ryzyka stosowania baricytynibu w świetle proponowanych wyżej zmian pozostaje niezmienny.

3.23.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2020

W dokumencie z 2020 roku, odnalezionym na stronie FDA zamieszczono następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem baricytynibu:

- poważne zakażenia: do najczęstszych ciężkich zakażeń zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Olumiant® należały zapalenie płuc, półpasiec i zakażenie dróg moczowych. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Olumiant® u chorych z aktywnym ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniem miejscowym. Należy rozważyć ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem produktu leczniczego Olumiant® przed rozpoczęciem leczenia u chorych:
 - z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
 - narażonych na gruźlicę;
 - z poważnym lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
 - którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic;
 - ze schorzeniami, które predysponują do wystąpienia zakażenia;

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Olumiant®, jeśli u chorego rozwinie się poważne zakażenie, zakażenie oportunistyczne lub posocznica oraz rozpocząć odpowiednią terapię;

- choroby nowotworowe i limfoproliferacyjne: należy rozważyć ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem produktu leczniczego Olumiant® przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaniem nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczony, inny niż czerniak skóry oraz rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których rozwinął się nowotwór złośliwy. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Olumiant® stwierdzono występowanie nowotworów złośliwych. U chorych leczonych produktem leczniczym Olumiant® zgłaszano przypadki raka skóry innego niż czerniak; u chorych ze zwiększonym ryzykiem raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry;
- zakrzepica: zaleca się ostrożne stosowanie produktu leczniczego Olumiant® u chorych, którzy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zakrzepicy; w przypadku wystąpienia objawów klinicznych zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej lub zakrzepicy tętnic, chorych należy niezwłocznie zbadać i odpowiednio leczyć. Zakrzepicę, w tym zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej, obserwowano ze zwiększoną częstością u chorych leczonych produktem leczniczym Olumiant® w porównaniu z placebo. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Olumiant® zgłaszano również incydenty zakrzepicy tętniczej kończyn. Nie stwierdzono wyraźnego związku między zwiększeniem liczby płytek krwi a zdarzeniami zakrzepowymi;
- perforacje żołądkowo-jelitowe: zaleca się ostrożne stosowanie produktu leczniczego Olumiant® u chorych, gdyż może występować zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego; w badaniach klinicznych produktu leczniczego Olumiant® zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego, chociaż rola hamowania kinazy JAK w tych przypadkach nie jest znana. Chorzy, u których wystąpiły nowe objawy brzuszne, powinni zostać niezwłocznie zbadani w celu wczesnego rozpoznania perforacji przewodu pokarmowego;
- badania laboratoryjne:
 - neutropenia: należy przerwać leczenie, jeśli wartość ANC zmniejszy się poniżej 1×10^9 komórek/l;
 - limfopenia: należy przerwać leczenie, jeśli wartość ALC zmniejszy się poniżej $0,5 \times 10^9$ komórek/l;
 - anemia: należy przerwać leczenie, jeśli stężenie hemoglobiny zmniejszy się poniżej 8 g/dl;

- zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych: należy tymczasowo przerwać leczenie w przypadku podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, u chorych obserwowano wzrosty $\geq 5 \times \text{GGN}$ i $\geq 10 \times \text{GGN}$ odpowiednio dla AIAT i AspAT;
- zwiększenie wartości stężeń lipidów: profil lipidowy powinien zostać oceniony około 12 tygodni po rozpoczęciu terapii produktem leczniczym Olumiant®; późniejsze postępowanie w stosunku do chorych powinno być zgodne z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii;
- szczepienia: nie należy stosować żywych szczepionek podczas terapii produktem leczniczym Olumiant®, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Olumiant® zaleca się, aby wszyscy chorzy mieli wykonane wszystkie szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień;
- odczyny alergiczne: możliwe nadwrażliwości obserwowane u chorych to obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i wysypka. Jeśli wystąpi ciężka reakcja anafilaktyczna należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Olumiant®.

3.23.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

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

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 16 grudnia 2020.

Tabela 143.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych baricytynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	830
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	112
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	136

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu immunologicznego	23
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	91
Zaburzenia psychiczne	85
Zaburzenia układu nerwowego	231
Zaburzenia w obrębie oka	49
Zaburzenia ucha i błędnika	20
Zaburzenia serca	76
Zaburzenia naczyniowe	207
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	348
Zaburzenia żołądka i jelit	384
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	52
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	254
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	223
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	62
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	6
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	26
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	443
Badania diagnostyczne	385
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	132
Uwarunkowania społeczne	1
Procedury medyczne i chirurgiczne	3
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0
Zdarzenia niepożądane ogółem	4 183

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze (830), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (443), zaburzenia żołądka i jelit (384) oraz badania diagnostyczne (385).

3.23.4. 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 produktu leczniczego Olumiant®. **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 144.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych baricytynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2964
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	167
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	248
Zaburzenia układu immunologicznego	132
Zaburzenia endokrynologiczne	12
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	208
Zaburzenia psychiczne	306
Zaburzenia układu nerwowego	790
Zaburzenia w obrębie oka	156
Zaburzenia ucha i błędnika	67
Zaburzenia serca	172
Zaburzenia naczyniowe	363
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	847
Zaburzenia żołądka i jelit	1162
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	95
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	678
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1320
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	178
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	6
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	69
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1916
Badania diagnostyczne	1189
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	545
Uwarunkowania społeczne	10
Procedury medyczne i chirurgiczne	86
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	5
Zdarzenia niepożądane ogółem	13 694

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC pokrywa się z oceną bezpieczeństwa wg ADRReports. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze (2 964), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1 916), zaburzeń mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (1 320), badania diagnostyczne (1 189) oraz zaburzenia żołądka i jelit (1 162).

4. Ograniczenia

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

- w badaniach dla BAR dane odczytywano z wykresów. Należy jednak mieć na uwadze, że w przypadku większości wyników autorzy wskazali jednocześnie p-wartość dla porównania BAR vs PLC, co umożliwiło wiarygodne określenie istotności statystycznej dla różnic pomiędzy grupami;
 - nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BAR z TCZ i TOF;
 - homogeniczność badania *RA-BEACON* oraz badań dla komparatorów w zakresie wcześniejszego leczenia bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa oceniono jako niską. W przypadku badania *RA-BEACON* 37,9% chorych w grupie BAR oraz 35,2% chorych w grupie PLC stosowało uprzednio terapię biologiczną inną niż inhibitory TNF-alfa. W przypadku badania *ORAL Step* odsetek ten był ponad dwukrotnie mniejszy i wynosił odpowiednio 15,8% w grupie TOF oraz 10,6% w grupie PLC. W przypadku badania *RADIATE* odsetek chorych stosujących takie terapie nie jest możliwy do precyzyjnego określenia, natomiast biorąc pod uwagę brak takich danych w charakterystyce chorych na początku badania, a także kryteria włączenia w badaniu można przypuszczać, że chorzy nie stosowali wcześniej innych bDMARDs niż inhibitory TNF-alfa. Można zatem stwierdzić, że populacja chorych w badaniu *RA-BEACON* była bardziej obciążona pod względem wcześniejszego leczenia niż w przypadku badań dla komparatorów. Ta rozbieżność faworyzuje grupę komparatora, dlatego zachowane zostało podejście konserwatywne;
 - w przypadku porównania pośredniego BAR vs TOF okres obserwacji dla badania *RA-BEACON* wynosił 12 tygodni, natomiast w przypadku badania *ORAL Step* około 13
-

tygodni (3 miesiące). W opinii analityków różnicę w okresach obserwacji pomiędzy badaniami można uznać za niewielką;

- na podstawie dostępnych danych nie było możliwe porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla okresu obserwacji dłuższego niż 12 tygodnie (w przypadku porównania z TOF) oraz 24 tygodnie (w przypadku porównania z TCZ) ze względu na brak wspólnej referencji (PLC). Należy jednak mieć na uwadze, że stosowanie leczenia csDMARDs w populacji chorych o umiarkowanej do wysokiej aktywności w długiej perspektywie czasu można uznać za leczenie suboptymalne, zatem prowadzenie długoterminowych badań z udziałem ramienia PLC+csDMARDs jest problematyczne ze względów etycznych;
 - nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania BAR względem TCZ podawanym w postaci podskórnej. Odnaleziono jednak badanie *SUMMACTA*, które zakładało podejście do testowanej hipotezy badawczej mające na celu wykazanie, że TCZ s.c. jest nie mniej skuteczny niż TCZ i.v. (hipoteza *non-inferiority*). Analiza wyników odpowiedzi wg ACR20 potwierdziła hipotezę o tym, iż TCZ s.c. jest nie mniej skuteczny w porównaniu do TCZ i.v. w czasie 24 tygodni [Burmester 2014, Burmester 2016];
 - podczas wykonywania porównania oceny skuteczności BAR vs TCZ odnotowano znaczny stopień heterogeniczności grup kontrolnych, jednak nie zidentyfikowano jednoznacznie czynnika wpływającego na kształt wyników uzyskiwanych w grupach chorych stosujących PLC. W przypadku większości punktów końcowych efekt leczenia w grupie kontrolnej w badaniu *RA-BEACON* dla BAR był wyższy niż w przypadku badania *RADIATE* dla TCZ, co wpłynęło na zmniejszenie różnicy w częstości występowania remisji choroby pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w badaniu *RA-BEACON*. Ponadto w przypadku odpowiedzi na leczenie wg DAS28 autorzy publikacji *Emery 2008* (badanie *RADIATE*) raportowali częstość występowania tego punktu końcowego w sposób niejasny – nie przedstawiono informacji, czy ocena dokonana została na podstawie poziomu CRP czy OB.
 - w przypadku oceny skuteczności i bezpieczeństwa BAR w populacji chorych po niepowodzeniu terapii csDMARDs większość wyników została przedstawiona dla populacji ogólnej [redacted]
-

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia baricytynibu wśród chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności. W ramach niniejszego raportu rozważano dwie populacje:

- chorych, których ścieżka leczenia odpowiada I linii leczenia w Programie lekowym B.33, tj. po niepowodzeniu terapii csDMARDs. Zgodnie z uzasadnieniem zamieszczonym w *Analizie Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Olumiant®* [APD Olumiant®] w tej populacji chorych komparatorem dla BAR będą leki csDMARDs;
- chorych, których ścieżka leczenia odpowiada II i dalszym liniom leczenia w Programie lekowym B.33, tj. po niepowodzeniu terapii bDMARDs. Zgodnie z uzasadnieniem zamieszczonym w *Analizie Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Olumiant®* [APD Olumiant®] w tej populacji chorych komparatorami dla BAR będą tofacytynib i tocilizumab.

Ocena skuteczności BAR+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia csDMARDs

W badaniu *I4V-MC-JADA* remisja aktywności choroby w skali DAS28-CRP po 12 tygodniach leczenia została odnotowana u 36,5% chorych z grupy BAR+csDMARD, natomiast w grupie PLC+csDMARD tylko u 4,1% chorych. Z kolei w skali DAS28-OB odsetki chorych z remisją wynosiły 25% i 1,0% chorych odpowiednio w grupie BAR+csDMARD i PLC+csDMARD. Według skali SDAI remisja choroby wystąpiła u 17,3% chorych z grupy badanej i u 1,0% chorych z grupy kontrolnej. Wystąpienie remisji według skali CDAI raportowano u 21,2% chorych w grupie BAR+csDMARD oraz u 1,0% chorych w grupie PLC+csDMARD. Różnice pomiędzy grupami były **istotne statystycznie** na korzyść interwencji badanej.

Remisję choroby w badaniu *RA-BEAM*, w zależności od rodzaju zastosowanej skali do oceny aktywności choroby, po 12 tygodniach leczenia stwierdzono u ok. 8% do ok. 24% chorych leczonych BAR+csDMARD oraz u od ok. 2% do 4% chorych w grupie PLC+csDMARD. Po 24

tygodniach terapii odsetki te wynosiły 16-34,5% w grupie BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 3,1-7,8%.

W przypadku badania *RA-BUILD* remisję choroby po 12 tygodniach terapii baricytynibem raportowano u 8,8-26,0% chorych, natomiast w grupie PLC+csDMARD u 0,9-9,2% chorych, zależnie od zastosowanej skali oceny. Po 24 tygodniach leczenia BAR częstość występowania remisji wynosiła 15-33%, a w grupie chorych otrzymujących PLC ok. 4% do 11%.

W przypadku obu punktów czasowych oraz każdej zastosowanej skali remisja aktywności RZS, a także w przypadku wyników metaanalizy badań remisja choroby występowała **istotnie statystycznie** częściej w grupie BAR+csDMARD niż w grupie kontrolnej.

Biorąc pod uwagę populację ogólną badań *I4V-MC-JADA*, *RA-BEAM* oraz *RA-BUILD* po 12 tygodniach i 24 tygodniach leczenia wśród chorych stosujących BAR+csDMARD **istotnie statystycznie** częściej odnotowywano osiągnięcie niskiej aktywności choroby niż w grupie chorych stosujących PLC+csDMARD.

W 12. i 24. tygodniu w niemal wszystkich analizowanych podgrupach chorych wykazano **istotną statystycznie** przewagę terapii BAR+csDMARD nad PLC+csDMARD w zakresie częstości występowania niskiej aktywności RZS. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych niestosujących csDMARDs w ramach leczenia wspomagającego (po 12 tygodniach) oraz chorych stosujących dodatkowo csDMARDs inne niż MTX (po 24 tygodniach), w których nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między BAR i PLC.

Zbiorcza analiza badań *RA-BEAM* i *RA-BUILD* w 12. tygodniu wykazała, że w większości podgrup chorych leczenie BAR+csDMARD jest skuteczniejsze niż PLC+csDMARD wg skali SDAI, a różnice pomiędzy grupami w częstości osiągania niskiej aktywności choroby są **istotne statystycznie** na korzyść baricytynibu. Brak różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie częstości uzyskania niskiej aktywności choroby odnotowano jedynie wśród chorych z podgrupy chorych rasy innej niż biała i azjatycka, chorych z masą ciała ≥ 100 kg oraz chorych z ujemnym wynikiem testu na obecność RF i ACPA. W przypadku publikacji *Van Vollenhoven 2018* **znamiennie statystycznie** różnice w częstości uzyskania niskiej aktywności choroby wg skali CDAI na korzyść interwencji badanej zostały odnotowane w przypadku każdej z podgrup chorych uwzględniających stosowanie leków z grupy csDMARDs oraz GKS (odsetki chorych z niską aktywnością choroby w grupie BAR+csDMARD wynosiły odpowiednio od 35,9-41,7% chorych, a w grupie kontrolnej 17,5-18,8%). Wyjątek

stanowiła podgrupa chorych stosujących csDMARDs inne niż metotreksat – w tej podgrupie odsetek chorych z niską aktywnością choroby wyniósł ok. 36% w grupie badanej, a w grupie kontrolnej ok. 28%, jednakże różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Analiza zmian aktywności choroby względem wartości początkowych wykazała **znamienne statystycznie** większe zmniejszenie aktywności choroby u chorych leczonych BAR+csDMARD w porównaniu z PLC+csDMARD. Różnice pomiędzy grupami obserwowano po 12 tygodniach i zwiększały się wraz z czasem trwania terapii oraz dotyczyły zarówno populacji ogólnej, jak i chorych ze wszystkich podgrup względem stosowania leków csDMARDs. Dodatkowo w grupie BAR+csDMARD istotny efekt terapeutyczny był zauważalny już po 2 tygodniach terapii, w przeciwieństwie do grupy PLC+csDMARD.

Po 12 i 24 tygodniach leczenia BAR+csDMARD odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 stwierdzano u **istotnie statystycznie** większego odsetka chorych z populacji ogólnej niż wśród chorych przypisanych do grupy PLC+csDMARD. Efekt leczenia był widoczny po 12 tygodniach i utrzymywał się na podobnym lub wyższym poziomie po 24 tygodniach. Odpowiedź według ACR20 w grupie BAR+csDMARD w 12. tygodniu wynosiła 61,7-73,1% w zależności od badania. Po 24 tygodniach odsetek ten nadal był wysoki i wynosił 65,2% w badaniu *RA-BUILD* i 73,9% w badaniu *RA-BEAM*.

Z kolei odpowiedź według ACR50 w populacji ogólnej po 12 tygodniach leczenia w grupie interwencji badanej została odnotowana u 34,6% chorych w badaniu *I4V-MC-JADA*, 45% chorych w badaniu *RA-BEAM* i 33,5% w badaniu *RA-BUILD*, a w grupie PLC+csDMARD odpowiednio u 9,2%, 16,8% i 12,7% chorych. Po 24 tygodniach terapii w badaniu *RA-BEAM* odpowiedź na leczenie według ACR50 wystąpiła u 50,5% chorych z grupy BAR+csDMARD i u 19,3% chorych z BAR+csDMARD, natomiast w badaniu *RA-BUILD* odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie były równe 44,1% chorych i 21,5% chorych. Różnice pomiędzy grupami były **istotne statystycznie**.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR70 w populacji ogólnej po 12 tygodniach wynosiła 23,1% (badanie *I4V-MC-JADA*), 18,9% (badanie *RA-BEAM*) oraz 18,1% (badanie *RA-BUILD*). W grupie BAR+csDMARD częstość wynosiła odpowiednio 2,0%, 4,7% oraz 3,1%. Po 24 tygodniach odsetki te były równe 29,8% (badanie *RA-BEAM*) i 24,2% (badanie *RA-BUILD*) w grupie BAR+csDMARD oraz 8,0% (badanie *RA-BEAM*) i 7,9% (badanie *RA-BUILD*) w grupach kontrolnych. Różnice pomiędzy grupami były **znamienne statystycznie** na korzyść grupy BAR+csDMARD.

Mając na uwadze analizę chorych w podgrupach, w większości podgrup chorych wykazano **istotną statystycznie** przewagę terapii BAR+csDMARD nad PLC+csDMARD. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie w przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20 po 12 tygodniach terapii u chorych stosujących dodatkowo MTX oraz inny lek z grupy csDMARD, u chorych rasy innej niż biała i azjatycka, chorych o masie ciała ≥ 100 kg, u chorych z ujemnym wynikiem na obecność RF i ACPA oraz u chorych stosujących csDMARDs inne niż MTX. Z kolei w przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR50 różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie w podgrupie chorych niestosujących leków z grupy csDMARDs, chorych stosujących dodatkowo csDMARDs inne niż MTX, chorych o masie ciała ≥ 100 kg, u chorych rasy innej niż biała i azjatycka, u chorych w ujemnym wyniku testu na obecność RF i ACPA oraz u chorych niestosujących csDMARDs oraz chorych stosujących dodatkowo tylko metotreksat (po 24 tygodniach terapii). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie w przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR70 u chorych rasy innej niż biała i azjatycka, chorych o masie ciała równej co najmniej 100 kg oraz chorych z ujemnym wynikiem testu na obecność RF i ACPA (po 12 tygodniach leczenia).

Dobra odpowiedź według EULAR po 12 tygodniach terapii została **odnotowana istotnie statystycznie** częściej wśród chorych leczonych BAR niż PLC w każdej analizowanej podgrupie, bez względu na stosowaną terapię wspomagającą (analiza zbiorcza badań *RA-BEAM* i *RA-BUILD*). W przypadku częstości dobrej i umiarkowanej odpowiedzi wg EULAR również odnotowano **istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupami na korzyść BAR, z wyjątkiem podgrupy chorych stosujących dodatkowo csDMARD inny niż MTX (podgrupa ta odznaczała się jednak niską liczebnością chorych).

Interwencja badana wykazała **istotnie statystycznie** wyższy efekt terapeutyczny w zakresie redukcji wskaźników ostrej fazy (zarówno CRP, jak i OB) niż komparator. Różnice **istotne statystycznie** odnotowano w 12. i 24. tygodniu.

W przypadku oceny aktywności choroby w skali VAS przez chorego i badacza korzystne zmiany były **znamiennie statystycznie** większe w grupie BAR+csDMARD niż PLC+csDMARD.

Zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach terapii wykazano **istotne statystycznie** różnice między grupami w odniesieniu do zmian wskaźników dotyczących obrzęknięcia stawów oraz bolesności stawów względem wartości początkowych. W grupie BAR+csDMARD

zaobserwowano obniżenie się wartości wskaźników o ok. 9-10 punktów (obrzęknięcie stawów) oraz o ok. 12-16 punktów (bolesność stawów), a w grupie kontrolnej odpowiednio o ok. 6 punktów (obrzęknięcie stawów) oraz o ok. 8-10 punktów (bolesność stawów).

W badaniu *I4V-MC-JADA* raportowano również zmianę procentową wskaźników obrzęknięcia i bolesności stawów, która wyniosła 68% w grupie interwencji badanej oraz 40% w grupie kontrolnej (w przypadku wskaźnika obrzęknięcia stawów) oraz odpowiednio 60% vs 31% (w przypadku wskaźnika bolesności stawów). Różnice były **istotne statystycznie** na korzyść grupy BAR+csDMARD.

Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS ≤ 0 pkt po 24 tygodniach terapii została odnotowana u ponad 80% chorych w grupie BAR+csDMARD oraz u 70,4-74,2% chorych w PLC+csDMARD. Różnica pomiędzy grupami była **znamienna statystycznie** w przypadku badania *RA-BEAM*, ale nie w przypadku badania *RA-BUILD*. Wynik metaanalizy obu badań wskazuje jednak na **istotną statystycznie** przewagę interwencji badanej.

Częstość osiągnięcia średniej zmiany względem wartości początkowych w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt wynosiła ponad 88% chorych leczonych BAR+csDMARD, a w przypadku chorych otrzymujących PLC+csDMARD nie przekraczała 78%. Różnice pomiędzy grupami były **istotne statystycznie** na korzyść interwencji badanej.

Częstość występowania średniej zmiany względem wartości początkowych w skali mTSS $\leq 1,22$ pkt (najmniejsza wykrywalna zmiana) wynosiła ponad 91% chorych leczonych BAR+csDMARD, a w przypadku chorych otrzymujących PLC+csDMARD nie przekraczała 84%. Różnice pomiędzy grupami były **istotne statystycznie** na korzyść grupy BAR+csDMARD.

Po 12 tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą BAR+csDMARD i PLC+csDMARD w częstości występowania poprawy zapalenia błony maziowej i zapalenia kości. Różnice **istotne statystycznie** wystąpiły po dłuższym czasie terapii – po 24 tygodniach poprawa w zakresie zapalenia błony maziowej została odnotowana u ok. 31% chorych z grupy badanej i u ok. 8% chorych z grupy kontrolnej, natomiast w zakresie zapalenia kości u ok. 31% chorych z grupy BAR+csDMARD i u ok. 11% chorych z grupy PLC+csDMARD.

Brak pogorszenia stopnia uszkodzenia kości występował **istotnie statystycznie** częściej w grupie badanej niż kontrolnej zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach. Po 12 i 24 tygodniach ten punkt końcowy został odnotowany u niemal wszystkich chorych (96%) z grupy badanej vs u odpowiednio 79,5% (w 12 tyg.) i 76,9% chorych (w 24 tyg.) z grupy kontrolnej.

Odsetek nowych stawów zmienionych chorobowo w przypadku większości ocenianych parametrów był niższy w grupie interwencji badanej niż kontrolnej. Zmiany na niekorzyść BAR+csDMARDs odnotowano natomiast w przypadku odsetka nowych stawów zmienionych chorobowo przez zapalenie błony maziowej w 24. tygodniu oraz przez zapalenie kości w 12. tygodniu.

Istotnie statystycznie zmiany w zakresie nasilenia zapalenia błony maziowej, zapalenia kości, łącznego wyniku stanu zapalnego oraz ogólnego wskaźnika uszkodzenia stawów odnotowano zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach na korzyść interwencji badanej. W przypadku zmiany nasilenia procesu uszkodzenia kości i zaniku chrząstki **istotnie statystycznie** różnice pomiędzy grupami na korzyść BAR+csDMARD odnotowano odpowiednio w 24. i 12. tygodniu terapii.

Po 12 tygodniach leczenia w badaniu *RA-BUILD* leczenie BAR+csDMARD wiązało się z wyższą korzystną zmianą w zakresie poziomu C1M, C3M, C4M oraz CTX-1 (metabolity degradacji kolagenu) niż leczenie PLC+csDMARD. Różnice pomiędzy grupami były **istotnie statystycznie** i wynosiły odpowiednio -25,8%, -15,8%, -11,1% i -15,0%. Różnice pomiędzy grupą BAR+csDMARD vs PLC+csDMARD w zakresie poziomu C2M i osteokalcyny nie były istotne statystycznie.

Natężenie bólu oceniano w badaniu *RA-BEAM* w skali VAS. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na **istotnie statystycznie** większą redukcję bólu w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Po 12 tygodniach leczenia w grupie BAR+csDMARD natężenie bólu w skali VAS oceniono na 29 mm w grupie badanej i 43 mm w grupie kontrolnej. Po 24 tygodniach wynik w grupie kontrolnej nie zmienił się, a w grupie badanej uległ dalszej redukcji do 27 mm. Różnice pomiędzy grupami były **znamiennie statystycznie**.

Zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach chorych względem statusu uzyskania remisji stosowanie BAR+csDMARD wiązało się z większą **istotną statystycznie** redukcją bólu w skali VAS niż w grupie kontrolnej (po 12 i 24 tygodniach terapii).

Częstość występowania redukcji bólu wg skali VAS o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 70\%$ była **istotnie statystycznie** większa w grupie BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach redukcja bólu w skali VAS o co najmniej 30% została odnotowana u 73% chorych w grupie badanej i u 47% chorych w grupie kontrolnej. Po 24 tygodniach odsetki te wynosiły odpowiednio 74,1% i 49,1%. Redukcja bólu w skali VAS o co najmniej 50% po 12 tygodniach wystąpiła u 57,1% chorych w grupie badanej i u 31,1% chorych w grupie kontrolnej. Po 24 tygodniach częstość występowania redukcji o $\geq 50\%$ wynosiła odpowiednio 61% chorych leczonych BAR+csDMARD oraz 32,1% chorych z grupy kontrolnej. Z kolei redukcję bólu o co najmniej 70% odnotowano u ok. 37% chorych z grupy badanej oraz u 14,1% chorych w grupie kontrolnej (po 12 tygodniach leczenia), a po 24 tygodniach odpowiednio u 41,1% vs 15,9% chorych.

Czas do ustąpienia bólu wg skali VAS o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 70\%$ był **istotnie statystycznie** krótszy w grupie BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD i wynosił odpowiednio: 1,9 tyg. vs 4,6 tyg., 4,0 tyg. vs 14,0 tyg., 12,4 tyg. vs >24 tyg.

Po 24 tygodniach terapii odnotowano **istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupą BAR+csDMARD a PLC+csDMARD w zakresie częstości występowania minimalnego bólu lub braku bólu (definiowanego jako wynik w skali VAS ≤ 10 mm) na korzyść BAR+csDMARD w przypadku każdej podgrupy chorych względem statusu osiągnięcia remisji choroby. U chorych w stanie remisji ten punkt końcowy odnotowano u 65,5% chorych z grupy interwencji badanej vs u 41,7% chorych z grupy kontrolnej. W przypadku dwóch pozostałych podgrup chorych odsetki te wynosiły 60,4% vs 39,1% (u chorych w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby) oraz 16,9% vs 10,5% (u chorych, u których nie odnotowano remisji choroby ani niskiej aktywności choroby).

Również w przypadku bólu stawów ocenianego w skali NRS odnotowano znamienne statystycznie przewagę BAR+csDMARD nad PLC+csDMARD – poprawę stwierdzono już po 12 tygodniach terapii w ocenie najgorszego uczucia bolesności stawów.

W badaniu *RA-BEAM* i *RA-BUILD*, poranna sztywność stawów oceniana była po 12 tygodniach, na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników. Otrzymane wyniki wskazują na **znamiennie statystycznie** krótszy czas trwania porannej sztywności stawów u chorych leczonych baricycynibem w skojarzeniu z csDMARD w porównaniu z terapią PLC podawanym z csDMARD. Mediana czasu trwania porannej

szywności stawów w grupie interwencji badanej wynosiła 27,1 min i 34,6 min (odpowiednio w badaniu *RA-BEAM* i *RA-BUILD*) oraz 60 min w grupie kontrolnej (w przypadku obu badań).

W badaniu *I4V-MC-JADA* po 12 tygodniach terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, jednakże numerycznie mediana czasu trwania porannej sztywności stawów była krótsza w ramieniu interwencji badanej niż kontrolnej (odpowiednio 10 min vs 45 min). **Istotną statystycznie** różnicę pomiędzy grupami na korzyść BAR odnotowano natomiast w przypadku **zmiany czasu trwania porannej sztywności stawów**.

Po 12 i 24 tygodniach terapii nasilenie porannej sztywności stawów oceniane w skali NRS było znamienne statystycznie mniejsze w grupie interwencji badanej w porównaniu z grupą PLC+csDMARD.

Stopień niepełnosprawności w badaniach *RA-BEAM* i *RA-BUILD* oceniano na podstawie wskaźnika HAQ-DI. Uzyskanie istotnej klinicznie poprawy tego wskaźnika o $\geq 0,22$ pkt po 12 tygodniach terapii stwierdzono u większości chorych, tj. u około 64% chorych w grupie BAR+csDMARD oraz u około 54% chorych w grupie PLC+csDMARD w badaniu *RA-BUILD* oraz odpowiednio u 74,5% oraz 58% chorych w badaniu *RA-BEAM*. Zbliżone odsetki uzyskano po 24 tygodniach terapii, co wskazuje na utrzymujący się efekt terapeutyczny – w badaniu *RA-BEAM* odsetki te wynosiły odpowiednio 72,5% w grupie BAR+csDMARD oraz 45,1% w grupie PLC+csDMARD oraz odpowiednio ok. 60% vs 42,1% w badaniu *RA-BUILD*. Różnice pomiędzy grupami były w każdym przypadku **istotne statystycznie** na korzyść BAR+csDMARD. Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,3$ pkt (zmiana istotnie klinicznie) również była znamienne statystycznie raportowana w grupie BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD po 12 i 24 tygodniach, zarówno w badaniu *RA-BEAM*, jak i *RA-BUILD*.

Częstość prawidłowej sprawności fizycznej wg HAQ-DI, tj. wynik poniżej 0,5 pkt po 24 tygodniach leczenia była wyższa w grupie chorych BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD w każdej z analizowanych względem statusu remisji podgrup chorych. W podgrupie chorych w stanie remisji odsetki te wynosiły odpowiednio 75,9% vs 50%, a w podgrupie chorych w stanie remisji lub z niską aktywnością choroby 66,9% vs 50%. Różnice pomiędzy grupami były **znamienne statystycznie** na korzyść interwencji badanej. Z kolei w podgrupie chorych, którzy nie osiągnęli stanu remisji lub niskiej aktywności choroby prawidłową sprawność fizyczną wg HAQ-DI odnotowano u 24,1% chorych w grupie BAR+csDMARD oraz u 18,8% chorych w grupie PLC+csDMARD. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Średnie zmiany wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych również wskazywały na **znamienną statystycznie** poprawę sprawności chorych w grupie BAR+csDMARD w porównaniu z grupą PLC+csDMARD. Różnice pomiędzy grupami po 12 i 24 tygodniach były **istotne statystycznie** niezależnie od statusu uzyskania remisji choroby. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnotowano jedynie w przypadku podgrupy chorych stosujących csDMARDs inne niż MTX.

Wyniki oceny nasilenia zmęczenia w skali NRS po 12 tygodniach wskazują, że w grupie BAR+csDMARD nasilenie uczucia zmęczenia było **istotnie statystycznie** mniejsze w porównaniu do grupy PLC+csDMARD, zarówno w badaniu *RA-BEAM*, jak i *RA-BUILD*.

Po 12 i 24 tygodniach terapii częstość osiągnięcia poprawy wyniku (zmiany istotnej klinicznie) wskaźnika oceny zmęczenia osób przewlekle chorych (FACIT-F) oraz osiągnięcia wartości prawidłowej tego wskaźnika była **znamiennie statystycznie** większa wśród chorych otrzymujących BAR+csDMARD niż PLC+csDMARD. Poprawa wyniku wskaźnika FACIT-F o $\geq 3,56$ pkt po 24 tygodniach leczenia wystąpiła u 65,1% chorych z grupy badanej oraz u 43% chorych z grupy kontrolnej. Z kolei wartość prawidłową wskaźnika FACIT-F w 12. tygodniu badania *RA-BEAM* raportowano u 41,3% chorych z grupy BAR+csDMARD oraz u 32,2% chorych z grupy kontrolnej. Po 12 i 24 tygodniach leczenia odnotowano **istotnie statystycznie** wyższy wynik oceny zmęczenia wg FACIT-F w skali BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD (to oznacza mniejsze uczucie zmęczenia u chorych stosujących baricytynib w skojarzeniu z csDMARDs niż PLC w skojarzeniu z csDMARDs).

W badaniu *RA-BEAM* oceniano także produktywność i stopień pogorszenia aktywności chorego w zakresie codziennych czynności wg kwestionariusza WPAI-RA. Wynik pogorszenia aktywności chorych z powodu RZS był **istotnie statystycznie** niższy w grupie BAR+csDMARD niż PLC+csDMARD zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu. Wynik ogólnego pogorszenia efektywności zatrudnionych chorych również było **istotnie statystycznie** niższy w grupie badanej niż kontrolnej. Po 12 tygodniach leczenia odnotowano **istotnie statystycznie** większą korzystną zmianę w zakresie pogorszenia aktywności chorych z powodu RZS, nieefektywnej obecności chorego w pracy z powodu choroby, ogólnego pogorszenia efektywności w pracy oraz nieobecności chorego w pracy. W zależności od ocenianej domeny różnica pomiędzy grupami wynosiła od -4,4 do -12 pkt wg kwestionariusza WPAI-RA.

Po 12 i 24 tygodniach terapii zarówno w badaniu *RA-BEAM*, jak i *RA-BUILD* odnotowano **istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupami BAR+csDMARD i PLC+csDMARD na korzyść grupy badanej w zmianie oceny jakości życia chorych wg kwestionariusza SF-36 w domenie funkcjonowania fizycznego, domenie ograniczenia w pełnieniu ról z powodu stanu zdrowia fizycznego, domenie dolegliwości bólowych, domenie ogólnego stanu zdrowia oraz domenie witalności. **Istotne statystycznie** różnice międzygrupowe na korzyść grupy BAR+csDMARD odnotowano także w przypadku populacji badania *RA-BEAM* po 12 tygodniach terapii w domenie funkcjonowania społecznego oraz domenie ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych. W przypadku badania *RA-BUILD* różnice pomiędzy grupami w zakresie tych domen nie były znamienne statystycznie. Różnic znamienych statystycznie nie odnotowano także w przypadku domeny stanu zdrowia psychicznego, jednakże numeryczna przewaga występowała w grupie BAR+csDMARD.

W badaniu *RA-BEAM* istotną klinicznie poprawę wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt odnotowano u większego odsetka chorych w grupie BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD – w 12. tygodniu odsetki wynosiły odpowiednio 78% i ok. 55%, a w 24. tygodniu ok. 79% i 60%. Istotna klinicznie poprawa wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o ≥ 5 pkt także była odnotowywana częściej wśród chorych z grupy badanej niż kontrolnej – w 12. tygodniu poprawę odnotowano odpowiednio u ok. 65% vs 40% chorych, a w 24. tygodniu ok. 65% vs 35%. Różnice pomiędzy grupami były **znamienne statystycznie** na korzyść BAR+csDMARD. Można także wnioskować, że efekt terapeutyczny interwencji badanej utrzymuje się w czasie.

Po 12 tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą BAR+csDMARD i PLC+csDMARD w zakresie częstości poprawy oceny zdrowia psychicznego. Efekt terapeutyczny został jednak odnotowany wraz z czasem trwania terapii – w 24. tygodniu badania *RA-BEAM* odnotowano **istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupami na korzyść BAR+csDMARD zarówno w przypadku poprawy wyniku oceny zdrowia psychicznego o $\geq 2,5$ pkt, jak i ≥ 5 pkt.

Po 12 tygodniach terapii raportowano **istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupą chorych leczonych BAR+csDMARD a grupą PLC+csDMARD na korzyść interwencji badanej w zakresie wyniku EQ-5D-VAS, wskaźnika oceny stanu zdrowia obliczonego wg algorytmu brytyjskiego oraz amerykańskiego. Po 24 tygodniach terapii istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami utrzymywały się, z wyjątkiem wyniku EQ-5D-VAS ocenianego w badaniu

RA-BUILD (w grupie BAR+csDMARD raportowano numeryczną przewagę nad grupą PLC+csDMARD, jednakże różnica między grupami nie była znamienna statystycznie).

Ocena bezpieczeństwa BAR+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia csDMARDs

W czasie 24 tygodni w badaniu *RA-BEAM* odnotowano 2 zgony (0,4%) w grupie przyjmującej baricytynib oraz 2 zgony (0,4%) w grupie przyjmującej placebo. W badaniu *RA-BUILD* po 24 tygodniach terapii stwierdzono 2 zgony w grupie kontrolnej i żadnego w grupie badanej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów pomiędzy grupą BAR+csDMARDs i PLC+csDMARDs w żadnym z wymienionych badań.

W badaniu *I4V-MC-JADA* ciężkie zdarzenia niepożądane po 12 tyg. obserwacji wystąpiły u 3,1% chorych z grupy PLC+csDMARD. W grupie chorych stosujących BAR+csDMARD nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane z poszczególnych kategorii występowały z częstością nie wyższą niż 1,0%. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W badaniach *RA-BEAM* i *RA-BUILD* dla okresu obserwacji równego 12 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane również występowały częściej w grupie kontrolnej niż badanej (odpowiednio u 3,1% chorych z grupy PLC+csDMARD oraz u 2,2% chorych z grupy BAR+csDMARD). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu *RA-BEAM* w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia wynosiła 71% w grupie BAR+csDMARD oraz 61% w grupie PLC+csDMARD. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Z kolei częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych w obu grupach (BAR+csDMARD oraz PLC+csDMARD) wyniosła po 71% w badaniu *RA-BUILD* (po 24 tygodniach) oraz 42% i 46% odpowiednio w grupie BAR+csDMARD oraz PLC+csDMARD w badaniu *I4V-MC-JADA* (po 12 tygodniach). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Wynik metaanalizy badań *RA-BEAM* i *RA-BUILD* wskazuje natomiast, że różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

W przypadku zmiany oceny ryzyka sercowo-naczyniowego wg skali Framingham względem wartości początkowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą BAR+csDMARD i PLC+csDMARD. W przypadku oceny ryzyka sercowo-naczyniowego wg

skali Reynoldsa wyniki były niejednoznaczne, jednakże wynik metaanalizy obu badań świadczy o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Po 12 i 24 tygodniach zarówno w badaniu *RA-BEAM* jak i *RA-BUILD* stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych na niekorzyść BAR (m.in. w liczbie neutrofilii, aktywności AIAT oraz CPK).

Ocena skuteczności BAR+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia bDMARDs

W zależności od rodzaju zastosowanej skali DAS28, po 12 tygodniach leczenia, remisję stwierdzono u 15,8% (DAS28-CRP) i 6,2% (DAS28-OB) chorych leczonych BAR oraz odpowiednio u 4% (DAS28-CRP) i 1,1% (DAS28-OB) chorych w grupie PLC. Po 24 tygodniach terapii odsetki te wynosiły odpowiednio 22% i 9% w grupie BAR, a w grupie PLC 6,3% i 2,8%, odpowiednio dla DAS28-CRP i DAS28-OB. W przypadku obu punktów czasowych oraz zastosowanej skali remisja aktywności RZS występowała istotnie statystycznie częściej w grupie BAR niż w grupie kontrolnej.

Dodatkowo po 12 tygodniach remisję RZS stwierdzono u 5,1% chorych wg skali SDAI i u 6,2% chorych wg skali CDAI w grupie BAR oraz u 2,3% chorych zarówno w skali SDAI, jak i CDAI, w grupie chorych stosujących PLC. Po 12 tygodniach leczenia remisja aktywności RZS nie różniła się istotnie statystycznie między grupami. **Istotne statystycznie** różnice pomiędzy grupami na korzyść BAR były natomiast widoczne po dłuższym okresie obserwacji – po 24 tygodniach remisja w skali SDAI została odnotowana u 9% chorych z grupy badanej oraz u 2,3% chorych z grupy kontrolnej, a w skali CDAI odpowiednio u 9% (grupa interwencji badanej) i ok. 3% chorych (grupa kontrolna).

W badaniu *RA-BEACON* oceniano również częstość uzyskania niskiej aktywności choroby. Jak wynika z przeprowadzonej analizy statystycznej, zarówno w 12. jak i 24. tygodniu badania, różnice między grupami wskazywały na **istotną statystycznie** przewagę BAR względem PLC. W zależności od skali, w grupie BAR odsetek chorych z niską aktywnością choroby w 12 i 24 tygodniu leczenia wyniósł odpowiednio 31,1% i 32,8% wg skali DAS28-CRP, 28,2% i 31,1% wg skali SDAI oraz 28,2% i 31,1% wg skali CDAI. W grupie PLC, odsetek chorych z niską aktywnością choroby wyniósł 9,1% i 10,8% wg skali DAS28-CRP, 9,1% i 14,2% wg skali SDAI oraz 10,8% i 14,8% wg skali CDAI, odpowiednio w 12 i 24 tygodniu leczenia. W populacji

ogólnej badania *RA-BEACON*, jedynie ocena w skali DAS28-OB wskazywała na niższe odsetki chorych z niską aktywnością choroby wynoszące 11,9% vs 4,0% oraz 16,9% vs 6,8% odpowiednio w 12 i 24 tygodniu, jednak różnica między grupami nadal wskazywała na istotną statystycznie przewagę BAR nad PLC.

Analiza zmian aktywności choroby względem wartości początkowych w skalach DAS28-CRP, DAS28-OB, SDAI oraz CDAI wykazała **znamiennie statystycznie** większe zmniejszenie aktywności choroby u chorych leczonych BAR w porównaniu z PLC. Różnice te odnotowano już po 12 tygodniach leczenia. Efekt terapeutyczny baricytynibu utrzymywał się również po 24 tygodniach terapii.

Na podstawie analizy kryteriów ACR20, ACR50 oraz ACR70 w 12. i 24. tygodniu trwania badania, we wszystkich analizowanych punktach czasowych w populacji ogólnej odpowiedź na leczenie raportowano **istotnie statystycznie** częściej w grupie chorych otrzymujących BAR niż PLC.

Odpowiedź na leczenie wg ACR20 w 12. tygodniu uzyskało ok. 55% chorych w grupie badanej oraz ok. 27% chorych w grupie kontrolnej. Natomiast częstość występowania odpowiedzi wg ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach terapii wynosiła odpowiednio ok. 28% i ok. 11% w grupie BAR oraz ok. 8% i ok. 2% w grupie PLC. Odpowiedź na leczenie wg ACR20 w 24. tygodniu uzyskało ok. 46% chorych w grupie badanej oraz ok. 27% chorych w grupie kontrolnej. Natomiast częstość występowania odpowiedzi wg ACR50 i ACR70 po 24 tygodniach terapii wynosiła odpowiednio ok. 29% i ok. 17% w grupie BAR oraz ok. 13% i ok. 3% w grupie PLC.

Dodatkowo częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20 po 12 i 24 tygodniach oceniano także w podgrupach chorych z uwzględnieniem charakterystyki chorych z początku badania. W przypadku większości podgrup chorych różnice między grupami wskazywały na **istotną statystycznie** przewagę BAR nad PLC.

Ponadto **istotną statystycznie** przewagę terapii baricytynibem nad placebo odnotowano w przypadku stopnia redukcji wskaźników ostrej fazy względem wartości początkowych po 12 i 24 tygodniach leczenia (zarówno w przypadku CRP, jak i OB), oceny aktywności choroby w skali VAS w ocenie lekarza i chorego, zmiany wskaźnika obrzęknięcia i bolesności stawów względem wartości początkowych, stopnia redukcji natężenia bólu oraz skrócenia czasu trwania sztywności stawów. Dodatkowo **istotne statystycznie** różnice na korzyść BAR raportowano w zakresie oceny jakości życia (stopień niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-

DI, nasilenie zmęczenia, ocena funkcjonalna chorych wg wskaźnika FACIT-F, stopień pogorszenia aktywności chorego z powodu RZS wg kwestionariusza WPAI-RA, większość domen kwestionariusza SF-36).

Ocena bezpieczeństwa BAR+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia bDMARDs

Wśród chorych leczonych baricytynibem w badaniu *RA-BEACON* przez 24 tygodnie odnotowano jeden zgon w wyniku wystąpienia zakrzepicy tętnicy podstawnej u 76-letniego chorego z cukrzycą w wywiadzie. Chory, u którego odnotowano zgon należał do najbardziej obciążonej z analizowanych podgrup chorych, tzn. chorych leczonych uprzednio ≥ 3 lekami bDMARDs. W grupie kontrolnej nie raportowano żadnego przypadku zgonu. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Po 24 tygodniach terapii ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10,2% chorych w grupie BAR oraz u 7,4% chorych w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Po 12 tygodniach terapii zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u 67,2% chorych w grupie BAR oraz u 54,5% chorych w grupie PLC. Po 24 tygodniach leczenia odsetki te wynosiły 77,4% w grupie chorych stosujących baricytynib oraz 63,6% w grupie chorych otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Równocześnie należy mieć na uwadze, że w badaniu brali udział chorzy z populacji bardzo obciążonej, tj. po terapii kilkoma lekami z grupy bDMARDs. W tych właśnie podgrupach chorych odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść BAR w częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. W przypadku pozostałych podgrup chorych uwzględniających wcześniej stosowane leczenie (chorzy leczeni 1 lub >1 inhibitorem TNF-alfa lub nieleczeni uprzednio bDMARDs innymi niż inhibitory anty-TNF) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą BAR i PLC.

W badaniu *RA-BEACON* po 24 tygodniach terapii nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą BAR i PLC w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego względem wartości początkowych.

Wśród chorych leczonych BAR w ramach badania *RA-BEACON* stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic między grupami na niekorzyść BAR w ocenie nieprawidłowości

w niektórych wynikach badań laboratoryjnych (m.in. częstości występowania obniżonej liczby neutrofilii wśród chorych w grupie ryzyka). Warto jednak zauważyć, że w przypadku częstości występowania nieprawidłowości o wyższym stopniu nasilenia nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami. Warto odnotować, że w żadnym przypadku nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania nieprawidłowości o najwyższym możliwym stopniu nasilenia. W przypadku większości nieprawidłowości stopień ich nasilenia określono jako pierwszy, tzn. najłagodniejszy z możliwych.

Ocena długoterminowej skuteczności BAR

Wyniki badania *RA-BEYOND* wskazują na utrzymywanie się na zbliżonym poziomie częstości remisji aktywności choroby w skali SDAI u chorych poddanych terapii BAR+csDMARD w kilkuletnim okresie obserwacji (łącznie 148 tygodni) w porównaniu do wyników otrzymanych po zakończeniu badania *RA-BEAM* (52 tygodnie). Po 148 tygodniach remisja aktywności choroby według skali SDAI została odnotowana u 24,2% chorych lub u 33,1% chorych, w zależności od rodzaju zastosowanej analizy (odpowiednio typu *non-responder imputation* lub *completer analysis*).

Podobnie jak w przypadku częstości występowania remisji choroby, odnotowano tendencję utrzymywania się odsetka chorych z niską aktywnością choroby w czasie. Odsetek chorych z niską aktywnością choroby utrzymywał się na zbliżonym poziomie pomiędzy pierwszym a drugim rokiem obserwacji badania *RA-BEYOND*, zarówno w przypadku populacji badania *RA-BEAM*, jak i *RA-BUILD*. Po 148 tygodniach leczenia BAR+csDMARD niska aktywność choroby według skali SDAI została stwierdzona u 59,3% chorych lub u 80,9% (w zależności od zastosowanego typu analizy).

Mając na uwadze ocenę stopnia niepełnosprawności częstość występowania wyniku wskaźnika HAQ-DI $\leq 0,5$ pkt po 148 tygodniach terapii BAR+csDMARD wynosiła 38% lub ok. 51% (w zależności od zastosowanego rodzaju analizy).

W przypadku oceny progresji radiologicznej, zarówno po pierwszym roku leczenia BAR (48-52 tygodnie obserwacji), jak i po drugim roku leczenia (około 104 tygodnie obserwacji) brak progresji radiologicznej odnotowano u większości chorych, tj. u powyżej 70% chorych.

Ocena długoterminowego bezpieczeństwa BAR

W czasie 48 tygodni leczenia BAR w badaniu *RA-BEYOND* (populacja chorych uprzednio leczonych w badaniu *RA-BUILD*) odnotowano 1 zgon. Po 48 tygodniach terapii baricytynibem ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10,6% chorych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które według definicji w protokole badania raportowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 8,4% chorych. Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u ok. 82% chorych po 48 tygodniach leczenia. U 52,4% chorych wystąpiło zakażenie. Nowotwór złośliwy został stwierdzony u jednego chorego. Warto odnotować, że u żadnego chorego nie odnotowano wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE).

Ocena skuteczności BAR na podstawie badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badania obserwacyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdziły skuteczność BAR raportowaną w badaniach randomizowanych.

W badaniu *Guidelli 2020* wartość zmiany aktywności choroby po ok. 13 tygodniach leczenia wyniosła 2,69 pkt i 3,34 pkt w skali DAS28-CRP oraz 9,2 pkt i 13,7 pkt w skali CDAI odpowiednio u chorych nieleczonych uprzednio bDMARDs oraz u chorych z niepowodzeniem terapii dotychczas stosowanych bDMARDs. Natomiast po ok. 26 tygodniach aktywność choroby wyniosła 1,94 pkt i 2,68 pkt wg skali DAS28-CRP oraz 4,1 pkt i 8,3 pkt w skali CDAI odpowiednio u chorych nieleczonych uprzednio bDMARD oraz u chorych z niepowodzeniem terapii bDMARDs. Dodatkowo analiza podgrup chorych wykazała, że po ok. 13, 26 i 52 tygodniach częstość uzyskania remisji choroby w skali DAS28-CRP wyniosła odpowiednio 48%, 70% i 79% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 30%, 40% i 50% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD. Natomiast częstość uzyskania remisji choroby w skali CDAI po ok. 13, 26 i 52 tygodniach wyniosła odpowiednio 18%, 38% i 51% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 9%, 16% i 27% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD. Z kolei częstość uzyskania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP po ok. 13, 26 i 52 tygodniach wyniosła odpowiednio 22%, 15% i 15% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 19%, 17% i 19% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD. Natomiast częstość uzyskania remisji choroby w skali CDAI po ok. 13, 26 i 52 tygodniach wyniosła odpowiednio 48%, 46% i 38% w grupie chorych nieleczonych bDMARD oraz 35%, 44% i 48% w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia bDMARD.

W badaniu *Fitton 2020* po ok. 13 tygodniach terapii remisja aktywności choroby została odnotowana u ok. 21% chorych, a po 26 tygodniach u ok. 37% chorych. Niska aktywność choroby występowała u 12,1% chorych leczonych BAR po ok. 13 tygodniach oraz u ok. 10% chorych po ok. 26 tygodniach. Z kolei umiarkowana aktywność choroby stwierdzono u 48,3% chorych po ok. 13 tygodniach terapii oraz u 24,4% chorych po ok. 26 tygodniach terapii. W badaniu odnotowywano także zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, redukcję stężenia CRP oraz oceny ogólnego stanu zdrowia w skali VAS.

Zbliżone wyniki raportowano w badaniu obserwacyjnym *Spinelli 2020*. Po 12 tygodniach leczenia (mediana) remisja choroby została odnotowana u 18-40% chorych w zależności od zastosowanej skali (najwyższy odsetek uzyskano oceniając aktywność choroby według skali DAS28-CRP), natomiast po 24 tygodniach leczenia (mediana) u 15,8-42,1% chorych, a po 48 tygodniach leczenia (mediana) odsetki te wynosiły 21,7-39,1% chorych.

Ocena bezpieczeństwa BAR na podstawie badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

W badaniu *Guidelli 2020* po ok. 52 tygodniach leczenia u żadnego chorego nie odnotowano ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły natomiast u 13% chorych leczonych BAR.

W czasie ok. 26 tygodni leczenia BAR w badaniu *Fitton 2020* zdarzenia niepożądane odnotowano u niewielkiego odsetka chorych. U 2 (2,9%) chorych z grupy ryzyka wystąpiła zakrzepica żył głębokich. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki BAR wystąpiły u ok. 6% chorych. U około 13% chorych raportowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

W badaniu *Spinelli 2020* w czasie 48 tygodni obserwacji (mediana) nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Ogółem zdarzenia niepożądane w badaniu *Spinelli 2020* raportowano u 25,4% chorych (mediana okresu obserwacji wynosiła 48 tygodni). U 3,4% chorych zdarzenia niepożądane doprowadziły do zakończenia udziału chorych w badaniu.

Ocena skuteczności BAR względem TOF w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie

W przypadku częstości występowania remisji wśród chorych leczonych BAR i TOF po ok. 12-13 tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (zarówno w ocenie skali DAS28-CRP, DAS28-OB oraz SDAI). Odsetek chorych z niską aktywnością RZS również był zbliżony w przypadku obu interwencji, a wynik porównania pośredniego wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią BAR i TOF. Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapiami odnotowano także w przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 (po ok. 12-13 tygodniach obserwacji)

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują także na brak istotnych różnic pomiędzy BAR i TOF w stopniu redukcji bólu w skali VAS, oceny aktywności choroby w skali VAS przez chorego, częstości występowania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI, a także w ocenie jakości życia chorych wg formularza SF-36 i EQ-5D-5L oraz w ocenie funkcjonalnej chorych wg formularza FACIT-F.

Ocena bezpieczeństwa BAR względem TOF w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie

Różnica w częstości występowania zgonów raportowana w badaniach *RA-BEACON* dla BAR oraz *ORAL Step* dla TOF nie jest istotna statystycznie.

Na podstawie wyników porównania pośredniego wykazano, że różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowana wśród chorych leczonych BAR i TOF nie jest istotna statystycznie.

W populacji ogólnej zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia stwierdzono u 119 (67,2%) chorych stosujących BAR oraz u 71 (53,4%) chorych stosujących TOF. Różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych była istotna statystycznie na niekorzyść analizowanej interwencji. Przy interpretacji tego wyniku porównania pośredniego należy jednak mieć na uwadze, że w przypadku badania *RA-BEACON* 37,9% chorych w grupie BAR oraz 35,2% chorych w grupie PLC stosowało uprzednio terapię biologiczną inną niż inhibitory TNF-alfa. W przypadku badania *ORAL Step* odsetek ten był ponad dwukrotnie mniejszy i wynosił odpowiednio 15,8% w grupie TOF oraz 10,6% w grupie PLC. Populacja chorych w badaniu *RA-BEACON* była bardziej obciążona pod względem wcześniejszego leczenia niż w przypadku badań dla komparatora.

Ocena skuteczności BAR względem TCZ w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie

W przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR50 i ACR70 w populacji ogólnej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BAR a TCZ po 24 tygodniach leczenia.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy BAR i TCZ również w odniesieniu do oceny aktywności choroby w skali VAS, oceny natężenia bólu, oceny niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI oraz oceny zdrowia fizycznego wg formularza SF-36 w ocenianych punktach czasowych.

Wyniki porównania pośredniego BAR z TCZ w zakresie częstości uzyskania remisji choroby na podstawie DAS28-CRP oraz DAS28-OB po 24 tygodniach terapii, częstości uzyskania niskiej aktywności choroby na podstawie DAS28-CRP oraz DAS28-OB po 24 tygodniach terapii oraz częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20, wskazują na znamienne przewagę TCZ. Wyniki dla tych porównań należy jednak interpretować ze szczególną ostrożnością bowiem odnotowano znaczącą heterogeniczność grup kontrolnych w badaniu dla interwencji badanej (RA-BEACON) i w badaniu dla komparatora (RADIATE). W grupie kontrolnej w badaniu RADIATE odsetek chorych, u których wystąpiły wymienione punkty końcowe był niższy nawet dwukrotnie niż w grupie kontrolnej w badaniu RA-BEACON, co wpłynęło na wielkość różnic pomiędzy grupą interwencji badanej a kontrolnej i w konsekwencji wynik porównania pośredniego. Należy także wspomnieć, że częstość odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 jaką uzyskiwano w grupach ocenianych interwencji była zbliżona, co tym bardziej pozwala wnioskować o niskiej wiarygodności porównania pośredniego.

Różnice istotne statystycznie pomiędzy terapiami na niekorzyść BAR odnotowano natomiast po 12 tygodniach terapii w odniesieniu do zmiany wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych oraz po 24 tygodniach leczenia w częstości występowania poprawy wyniku oceny zdrowia psychicznego wg formularza SF-36. W przypadku zmiany wskaźnika FACIT-F pomimo odnotowania niekorzystnego efektu terapii BAR w porównaniu z BAR, w dłuższej perspektywie (tj. po 24 tygodniach) różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Ocena bezpieczeństwa BAR względem TCZ w warunkach drugiej i kolejnych liniach leczenia – porównanie pośrednie

Różnica w częstości występowania zgonów raportowana w badaniach *RA-BEACON* (dotyczącego BAR) oraz *RADIATE* (dotyczącego TCZ) nie była istotna statystycznie.

W populacji ogólnej ciężkie zdarzenia niepożądane po 24 tygodniach terapii wystąpiły u 10,2% chorych stosujących BAR oraz u 6,3% chorych stosujących TCZ. Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród chorych leczonych baricytynibem i tocilizumabem. Istotnej statystycznie różnicy między interwencjami nie stwierdzono również w częstości występowania ciężkich zakażeń (3,4% chorych w grupie BAR vs 4,6% chorych w grupie TCZ).

Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa ocena bezpieczeństwa baricytynibu

W dokumencie *EMA 2016* wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Olumiant® w analizowanej populacji chorych oceniono jako pozytywny.

Analiza dokumentów opublikowanych przez EMA i FDA wskazuje, że do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u $\geq 2\%$ chorych otrzymujących produkt leczniczy Olumiant® w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs, należało zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (33,6%), zakażenia górnych dróg oddechowych (14,7%) i ból głowy (3,8%). Do zakażeń zaobserwowanych w trakcie leczenia należały też zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (1,4%).

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazach ADRReports i WHO UMC należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz zaburzeń w badaniach diagnostycznych.

Wnioski

Analiza skuteczności baricytynibu w skojarzeniu z csDMARDs względem leczenia konwencjonalnymi DMARDs w populacji chorych na RZS po niepowodzeniu csDMARDs wykazała znamienne przewagę baricytynibu dla kluczowych efektów zdrowotnych.

Analiza skuteczności baricytynibu względem tofacytynibu i tocilizumabu w populacji chorych na RZS po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa wykazała, że wymienione technologie można uznać za porównywalnie skuteczne.

Analiza profilu bezpieczeństwa BAR wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami można uznać za porównywalną. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania baricytynibu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa interwencji badanej jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie baricytynibu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności.

6. Dyskusja

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jednostką chorobową o stosunkowo wysokim rozpowszechnieniu (około 1% ogólnej populacji). Występujący przewlekły stan zapalny obejmujący powierzchnie stawów prowadzi do pojawienia się dokuczliwych objawów bólu i sztywności stawów. Natomiast z uwagi na postępujący charakter choroby, u wielu chorych RZS wiąże się z rozwojem niepełnosprawności i/lub inwalidztwa, poprzez uszkodzenie stawów oraz pozastawowe manifestacje choroby. Obecnie dostępne terapie w znaczącym stopniu pozwalają zahamować postęp choroby i utrzymanie jej aktywności na niskim poziomie lub w remisji. Niemniej jednak u pewnej grupy chorych leczenie podstawowe z wykorzystaniem csDMARDs jest nieskuteczne i dochodzi do postępu choroby. Skutkuje to koniecznością wprowadzenia do terapii silniejszych leków o innym mechanizmie działania. Leki te są obecnie w Polsce refundowane w ramach Programu lekowego B.33, do którego kwalifikują się chorzy po niepowodzeniu co najmniej 2 leków csDMARDs ze stwierdzoną wysoką aktywnością choroby. Spośród finansowanych leków, we wnioskowanym wskazaniu dostępne są: ADA, CTP, ETA, GOL, INF, TCZ, RTX, TOF oraz BAR (tylko w I linii leczenia). Większość dostępnych leków należy zatem do grupy inhibitorów TNF-alfa. Niestety w przypadku leczenia chorych na RZS inhibitorami TNF-alfa (w monoterapii lub skojarzeniu z innymi DMARD), u 20-40% chorych odnotowuje się niewystarczającą odpowiedź na leczenie. Ta grupa chorych stanowi obecnie duże wyzwanie terapeutyczne w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Baricytynib stanowi technologię medyczną o udowodnionej, wysokiej skuteczności, pozwalającą na poszerzenie obszaru terapeutycznego leczenia chorych na RZS o lek o innowacyjnym mechanizmie działania, przez co będącą kluczową w rozwoju ważnych

obszarów zdrowia publicznego. Jako inhibitor JAK charakteryzuje się odmiennym mechanizmem terapeutycznym od bDMARDs, co może być istotne w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów TNF-alfa (głównych leków dostępnych w obecnym Programie lekowym). Należy podkreślić, że dzięki szybkiemu początkowi działania baricytynibu (widocznym już po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii) chorzy na RZS mają szansę szybkiego powrotu do lepszej kondycji zdrowotnej, a w przypadku chorych aktywnych zawodowo – do szybszego powrotu do pracy. W ten sposób terapia baricytynibem może przyczynić się do zmniejszenia wysokości kosztów pośrednich związanych z leczeniem RZS.

Obecnie baricytynib w ramach I linii leczenia Programu lekowego B.33 może być stosowany u chorych na RZS o wysokiej aktywności. Proponowane rozszerzenie Programu lekowego obejmuje włączenie chorych także o umiarkowanej aktywności choroby, ponieważ zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi skuteczne leczenie chorych na RZS powinno być wdrożone tak szybko jak to możliwe. W niniejszej analizie wykazano, że w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby można oczekiwać zbliżonej, a nawet lepszej skuteczności baricytynibu w porównaniu z tą, która odnotowywana jest w populacji chorych z wysoką aktywnością RZS.

Ponadto baricytynib jest obecnie stosowany jedynie w I linii leczenia Programu lekowego B.33. Proponowane rozszerzenie Programu lekowego obejmuje umożliwienie dostępu chorym do leczenia baricytynibem również w II i dalszych liniach leczenia w Programie lekowym. W ramach niniejszej analizy można wnioskować, że skuteczność i bezpieczeństwa stosowania BAR w tej grupie chorych są porównywalne z obecnie refundowanymi TOF i TCZ. Aktualnie podkreśla się, że ze względu na heterogeniczny charakter RZS istnieje potrzeba dostępu chorych do leków o różnym mechanizmie działania. Eksperti Polskiego Towarzystwa Reumatycznego wskazują, że ze względu na złożony patomechanizm, heterogenny obraz kliniczny chorób reumatycznych oraz zróżnicowaną osobniczo odpowiedź na leczenie istnieje potrzeba terapii skrojonej na miarę, dostosowanej do chorego. Zaznaczono, że jest to szczególnie ważne dla chorych z RZS. Zwiększenie dostępności innowacyjnych leków o różnych mechanizmach działania pozwala na osiągnięcie remisji klinicznej u coraz większej liczby chorych i utrzymanie tego stanu przez dłuższy czas [PTR 2020]. Istotnym jest zatem umożliwienie optymalnej dla każdego chorego opcji terapeutycznej uwzględniającej zarówno skuteczność, jak i inne cechy, tj. sposób podania czy szybkość działania. Inhibitory JAK dają możliwość doboru leku o wygodniejszym sposobie podania i optymalizację terapii, co z kolei

może zwiększyć stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich i maksymalizować szansę na osiągnięcie korzystnego efektu terapeutycznego.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wysokiej jakości, poprawnie zaprojektowanych badaniach RCT, a także na badaniu długookresowym (kilkuletnim). Badanie długookresowe dotyczyło analizy chorych pochodzących z głównych badań włączonych do analizy porównawczej BAR względem komparatorów i umożliwiło ocenę utrzymywania się efektów terapeutycznych stosowania badanej interwencji. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe dane uznano, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono również jako wysoką. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki odnalezionych w toku przeglądu systematycznego trzech badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Włączone badania były badaniami o wysokiej liczbie chorych. We włączonych badaniach uczestniczyli chorzy odpowiadający wnioskowanemu wskazaniu – wszyscy chorzy z rozpoznaniem RZS o umiarkowanej do wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia DMARDs, a oceniane terapie podawano zgodnie z zapisami w poszczególnych ChPL. Biorąc pod uwagę powyższe, można uznać populację ocenianą w badaniach za reprezentatywną, w związku z czym wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Co więcej, ocena leczenia w badaniu została przedstawiona w sposób wyczerpujący. Przeprowadzono analizę wielu skal i wskaźników oraz zróżnicowanych objawów choroby.

W czasie wykonywania niniejszej analizy zidentyfikowano ograniczenie wpływające na wiarygodność pośredniego porównania oceny skuteczności BAR vs TCZ. Odnotowano znaczny stopień heterogeniczności grup kontrolnych w badaniach dla obu interwencji, jednak nie zidentyfikowano jednoznacznie czynnika wpływającego na kształt wyników uzyskiwanych w grupach chorych stosujących PLC. W przypadku większości punktów końcowych efekt leczenia w grupie kontrolnej w badaniu *RA-BEACON* dla BAR był wyższy niż w przypadku badania *RADIATE* dla TCZ, co wpłynęło na zmniejszenie różnicy w częstości występowania remisji choroby pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w badaniu *RA-BEACON*.

Eksperti NICE również zwrócili uwagę na lepsze wyniki uzyskiwane przez chorych stosujących tocilizumab w porównaniu do wszystkich innych dostępnych technologii. Eksperti kliniczni wskazali jednocześnie na nieco odmienną charakterystykę badań dla TCZ w porównaniu z badaniami dla innych leków i ostatecznie orzekli, że TCZ charakteryzuje się

porównywalną skutecznością z innymi bDMARDs. Przy zastosowaniu TCZ w monoterapii uzyskiwano zbliżone wyniki do terapii BAR i bDMARDs w skojarzeniu z csDMARDs [NICE 2017].

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 25 opracowań wtórnych, które włączono do analizy. Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są zbliżone oraz spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Zaprezentowane opracowania należy uznać za dodatkowe źródło podkreślające korzyści wynikające ze stosowania baricytynibu u chorych na RZS.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono rekordów opisujących badania kliniczne zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, wobec tego nie przypuszcza się, iż w najbliższym czasie zostaną opublikowane nowe badania dla populacji ściśle odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu.

Na podstawie analizy dokumentów odnalezionych na stronie EMA stwierdzono korzystny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Olumiant® w rozpatrywanej populacji docelowej.

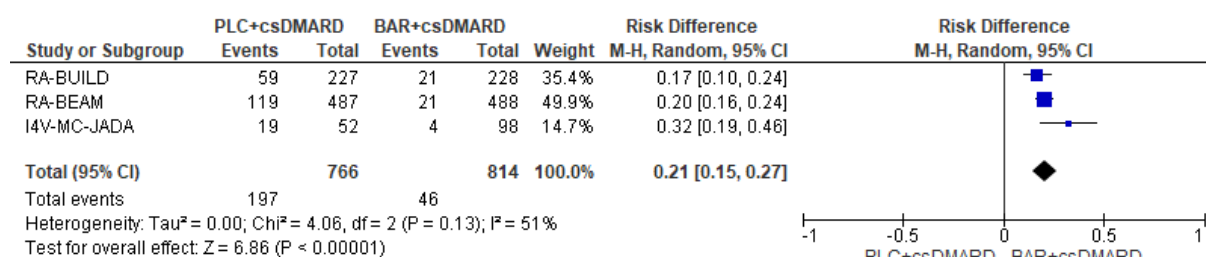
Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne informacje uznano, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Olumiant® w leczeniu dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję lekami modyfikującymi przebieg choroby. Przedstawione w raporcie wyniki badań klinicznych wskazują, iż produkt leczniczy Olumiant® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

7. Załączniki

7.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz

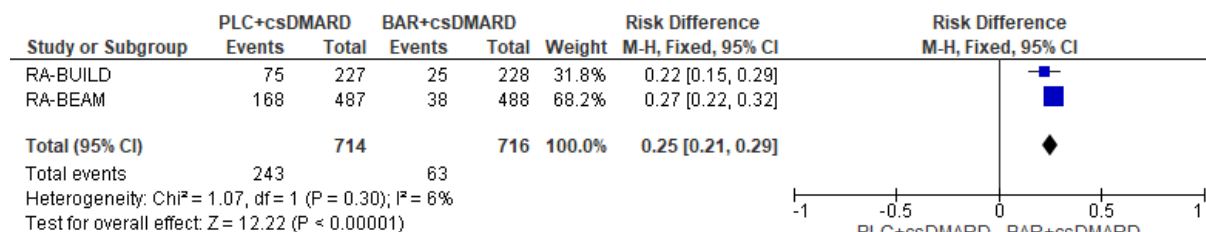
Rysunek 18.

Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali DAS28-CRP po 12 tygodniach (parametr RD)



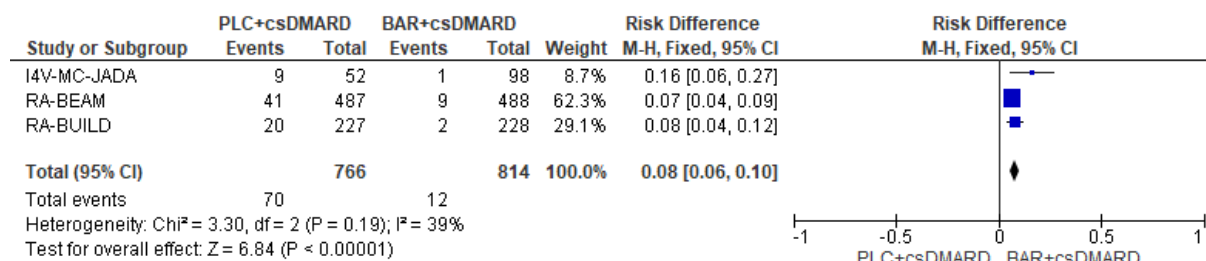
Rysunek 19.

Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali DAS28-CRP po 24 tygodniach (parametr RD)



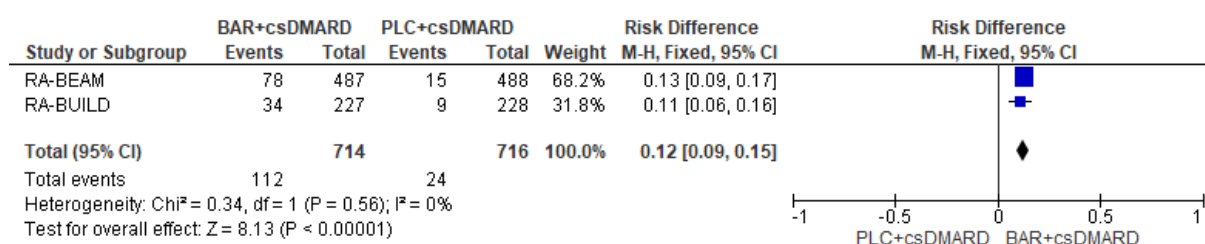
Rysunek 20.

Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali SDAI po 12 tygodniach (parametr RD)



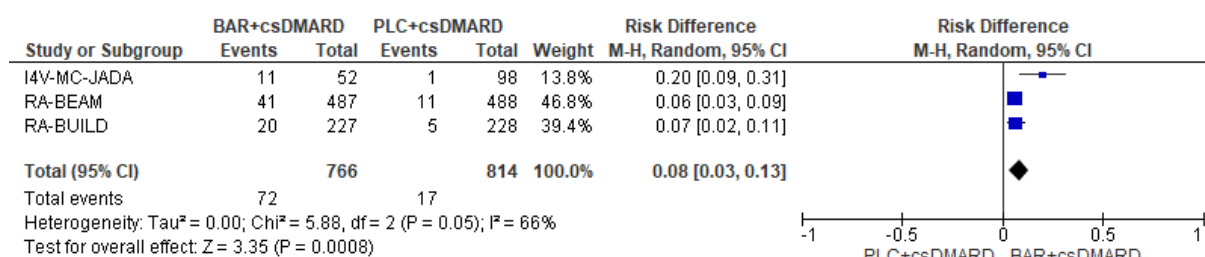
Rysunek 21.

Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali SDAI po 24 tygodniach (parametr RD)



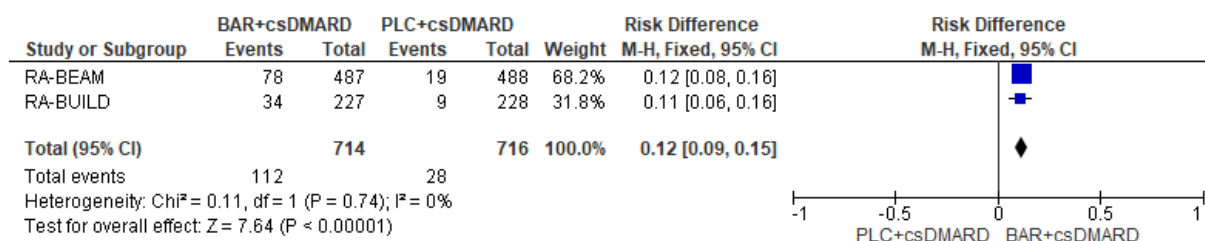
Rysunek 22.

Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali CDAI po 12 tygodniach (parametr RD)



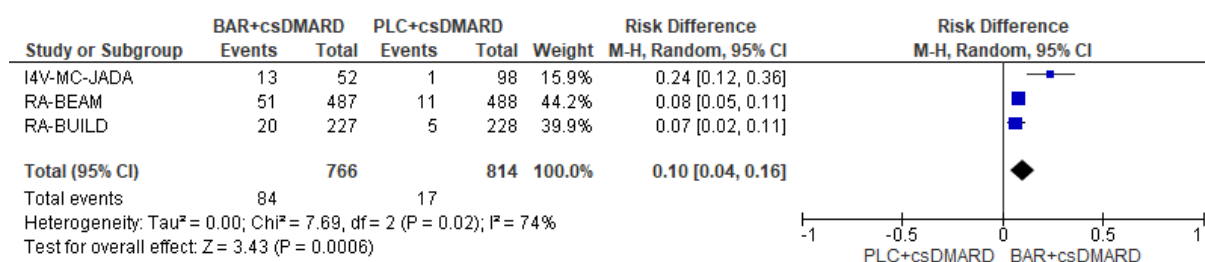
Rysunek 23.

Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali CDAI po 24 tygodniach (parametr RD)



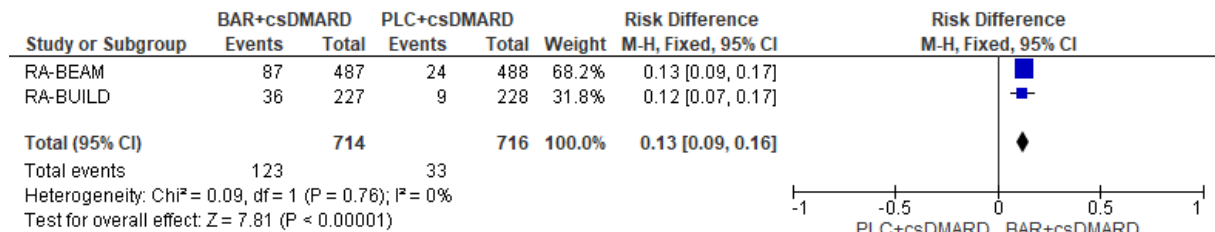
Rysunek 24.

Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali DAS28-OB po 12 tygodniach (parametr RD)



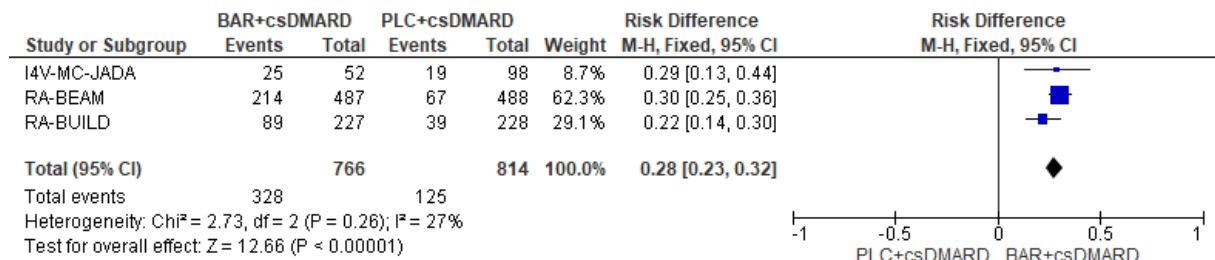
Rysunek 25.

Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali DAS28-OB po 24 tygodniach (parametr RD)



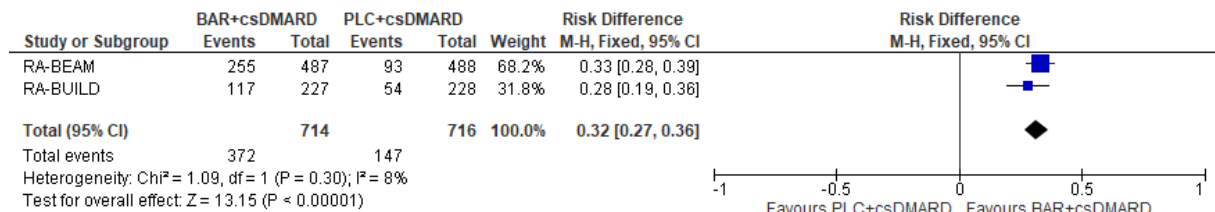
Rysunek 26.

Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP po 12 tygodniach (parametr RD)



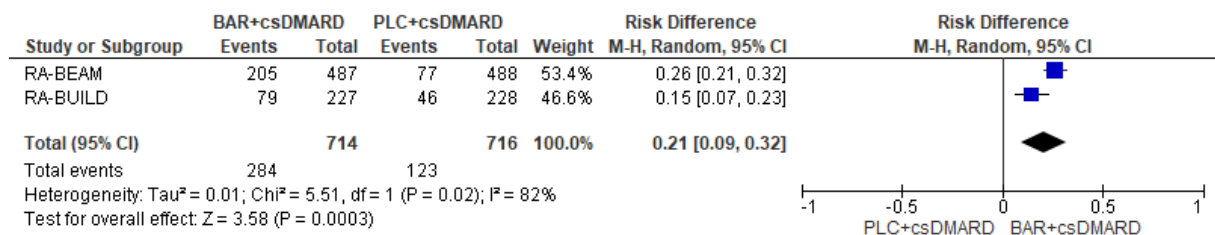
Rysunek 27.

Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP po 24 tygodniach (parametr RD)

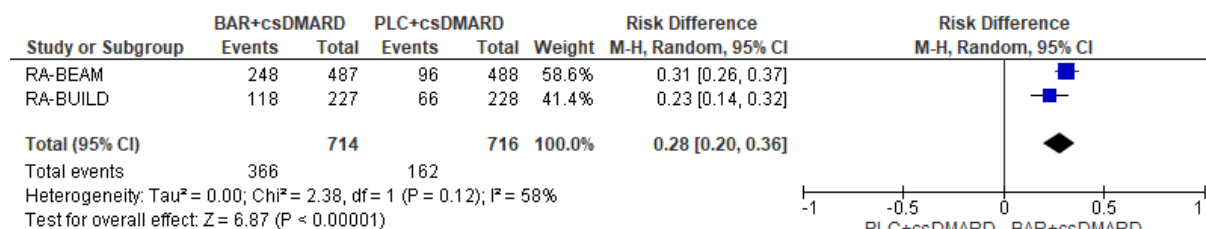


Rysunek 28.

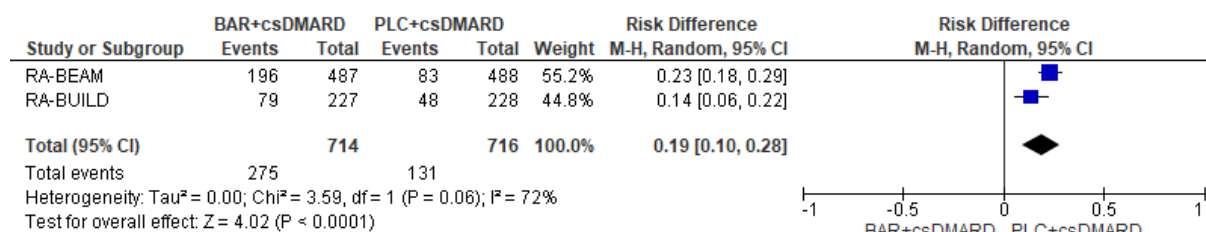
Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali SDAI po 12 tygodniach (parametr RD)



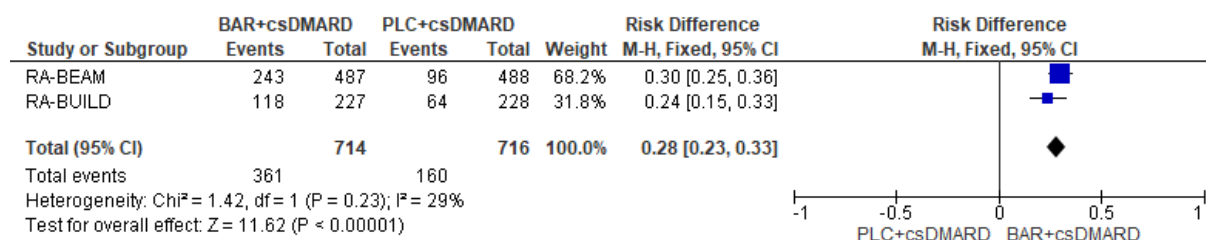
Rysunek 29.
Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali SDAI po 24 tygodniach (parametr RD)



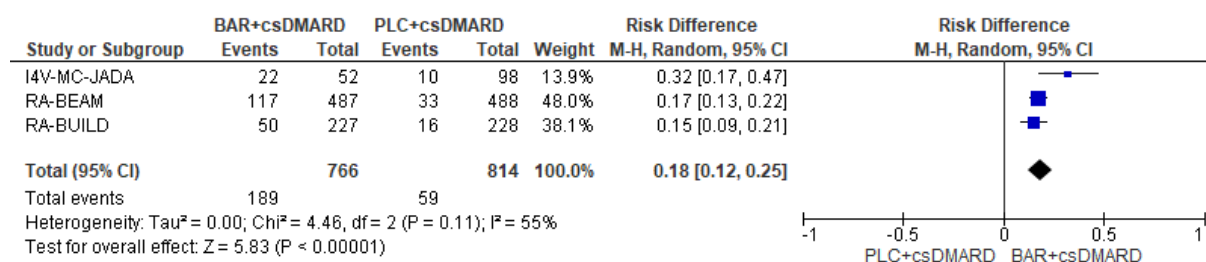
Rysunek 30.
Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali CDAI po 12 tygodniach (parametr RD)



Rysunek 31.
Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali CDAI po 24 tygodniach (parametr RD)

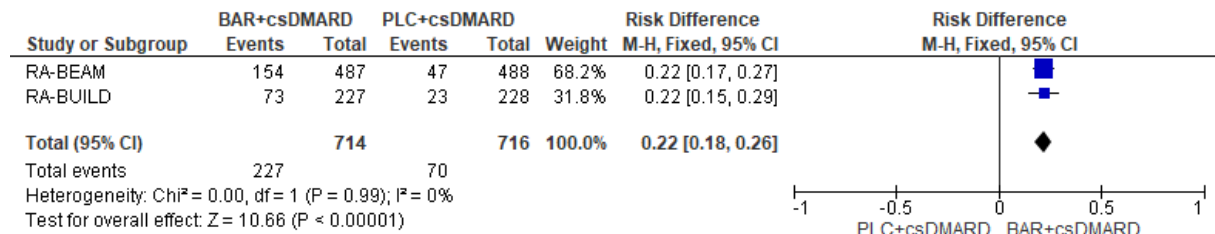


Rysunek 32.
Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-OB po 12 tygodniach (parametr RD)



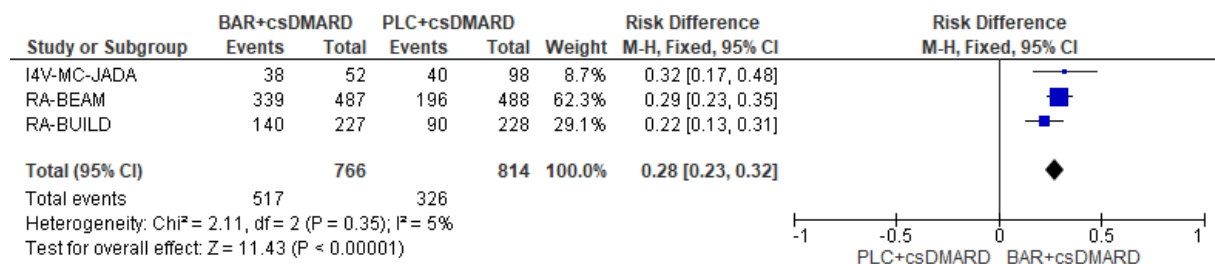
Rysunek 33.

Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-OB po 24 tygodniach (parametr RD)



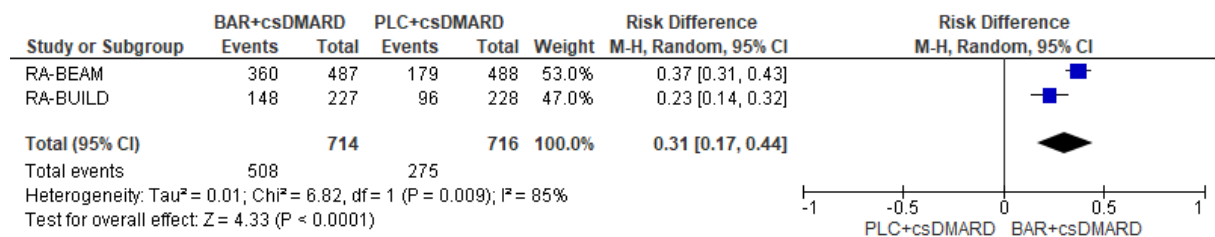
Rysunek 34.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20 po 12 tygodniach (parametr RD)



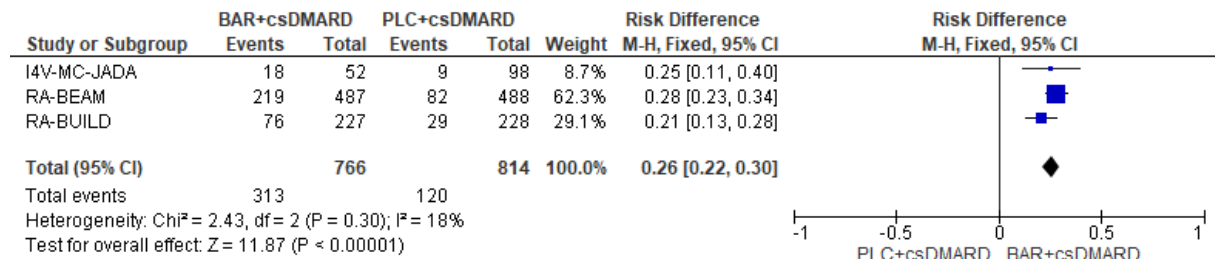
Rysunek 35.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20 po 24 tygodniach (parametr RD)



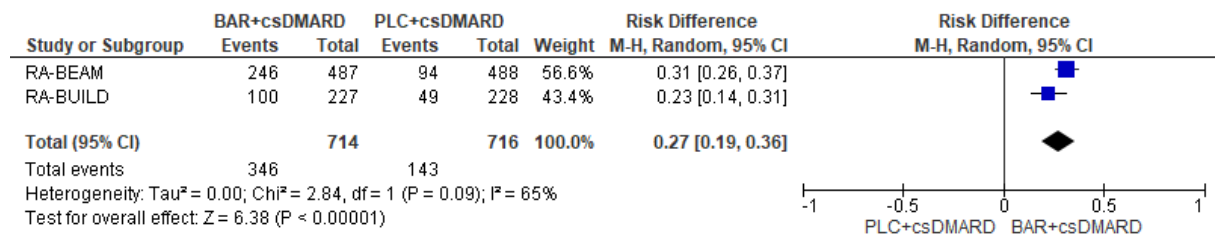
Rysunek 36.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR50 po 12 tygodniach (parametr RD)



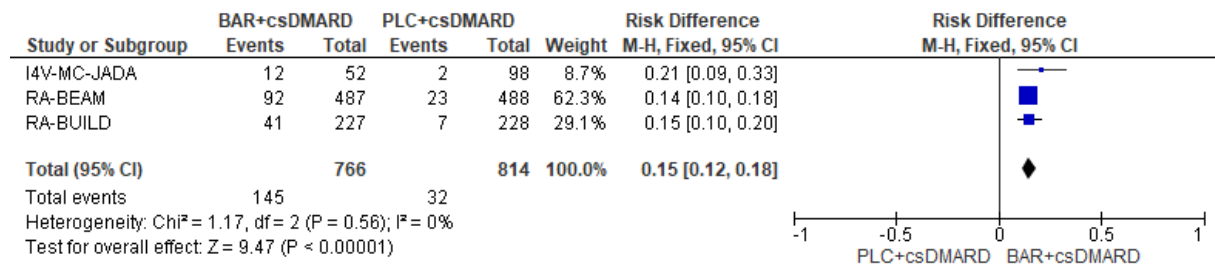
Rysunek 37.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR50 po 24 tygodniach (parametr RD)



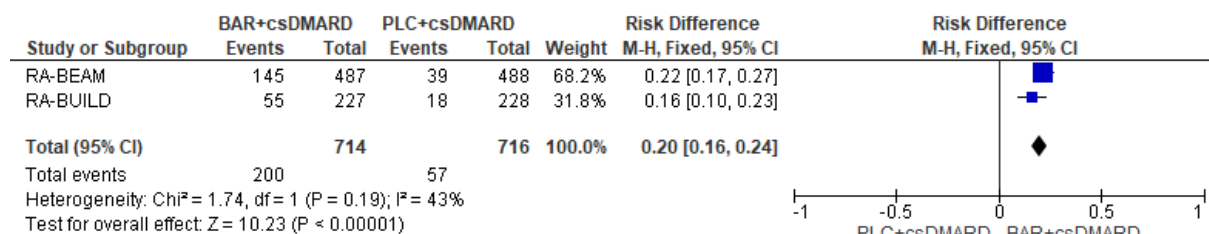
Rysunek 38.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR70 po 12 tygodniach (parametr RD)



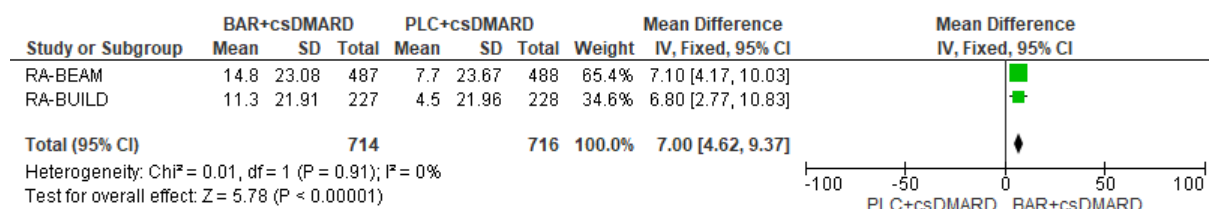
Rysunek 39.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR70 po 24 tygodniach (parametr RD)



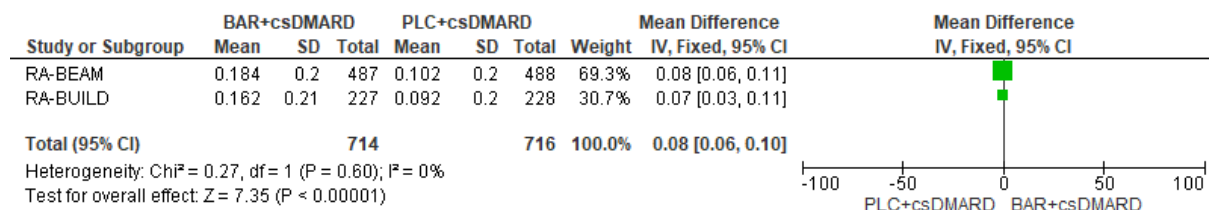
Rysunek 40.

Zmiana oceny jakości życia chorych wg kwestionariusza EQ-5D-VAS po 12 tygodniach (parametr MD)



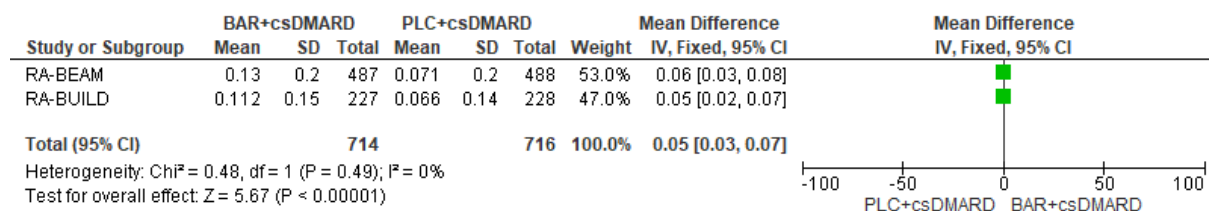
Rysunek 41.

Zmiana oceny jakości życia chorych wg algorytmu brytyjskiego po 12 tygodniach (parametr MD)

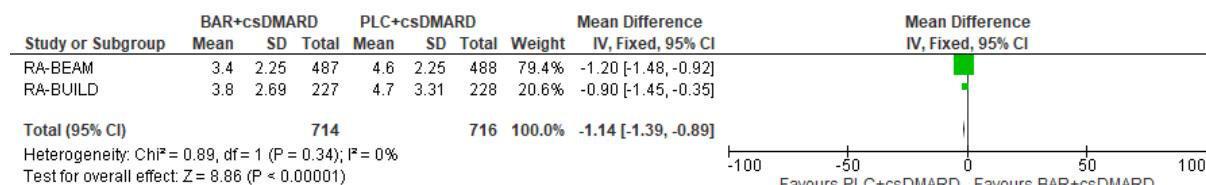


Rysunek 42.

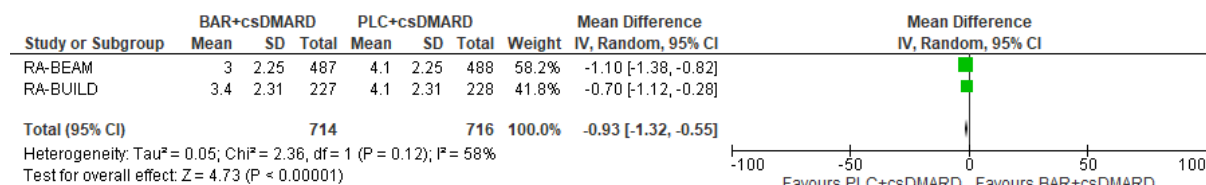
Zmiana oceny jakości życia chorych wg algorytmu amerykańskiego po 12 tygodniach (parametr MD)



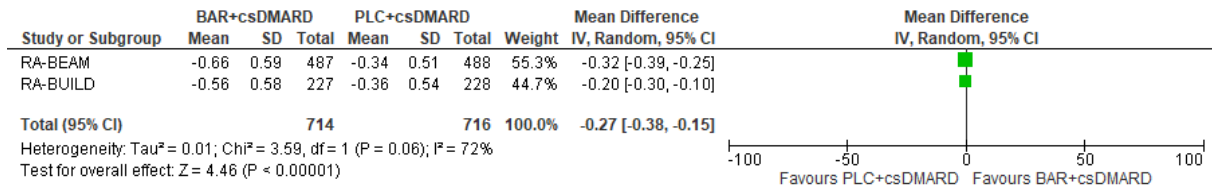
Rysunek 43.
Najgorsze uczucie bolesności stawów po 12 tygodniach (parametr MD)



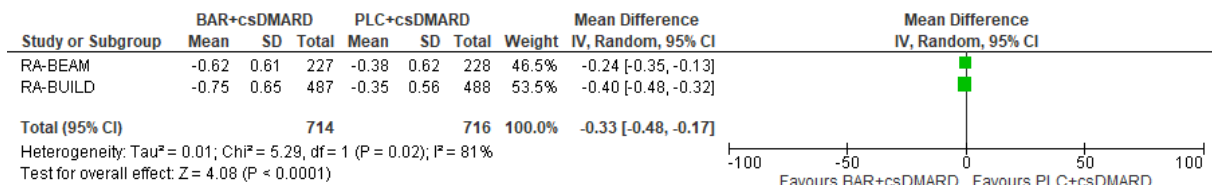
Rysunek 44.
Nasilenie porannej sztywności stawów po 12 tygodniach (parametr MD)



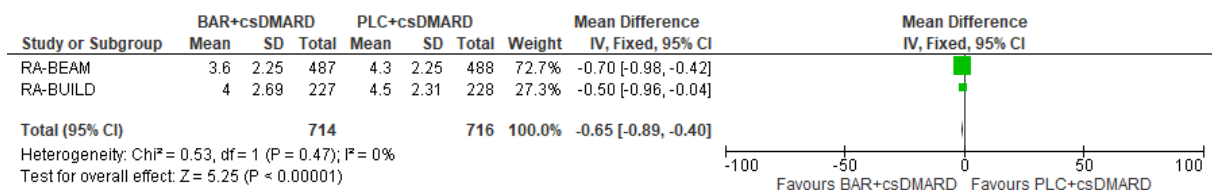
Rysunek 45.
Zmiana wskaźnika HAQ-DI po 12 tygodniach (parametr MD)



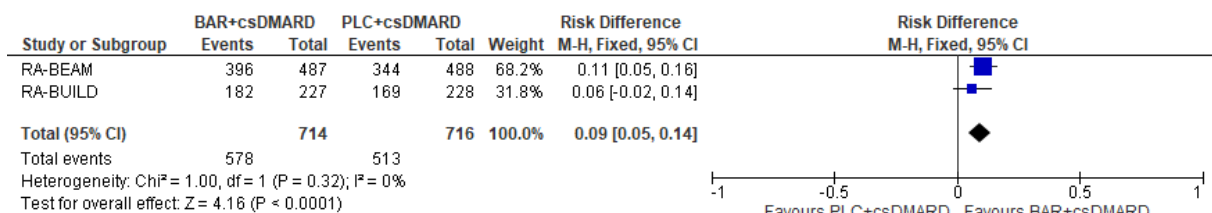
Rysunek 46.
Zmiana wskaźnika HAQ-DI po 24 tygodniach (parametr MD)



Rysunek 47.
Najgorsze uczucie zmęczenia po 12 tygodniach (parametr MD)



Rysunek 48.
Częstość występowania zmiany wyniku w skali mTSS ≤0 pkt po 24 tygodniach (parametr RD)



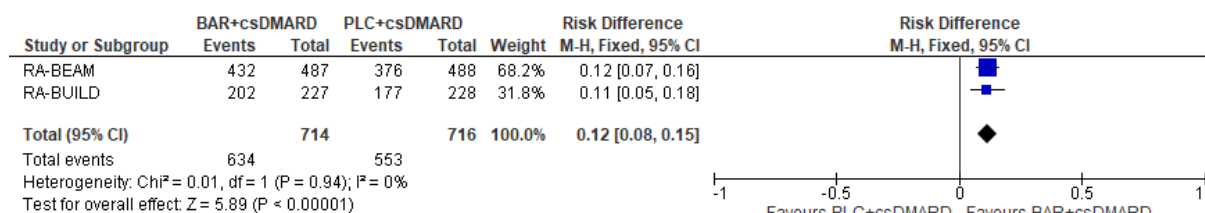
Rysunek 49.
Częstość występowania zmiany wyniku w skali mTSS ≤0,5 pkt* po 24 tygodniach (parametr RD)



*zastosowano metodę ekstrapolacji liniowej

Rysunek 50.

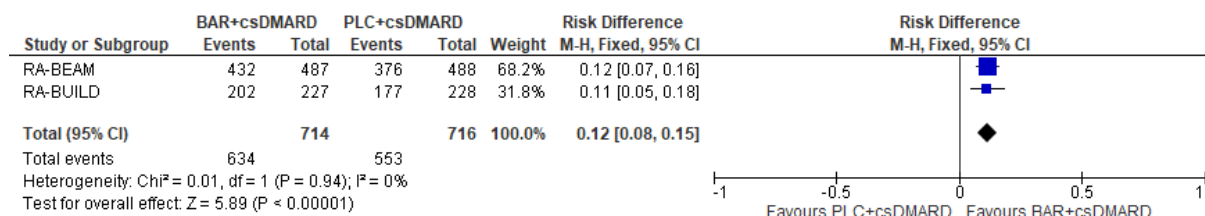
Częstość występowania zmiany wyniku w skali mTSS ≤0,5 pkt po 24 tygodniach (parametr RD)**



**mLOCF

Rysunek 51.

Częstość występowania zmiany wyniku w skali mTSS ≤1,22 pkt* po 24 tygodniach (parametr RD)



*zastosowano metodę ekstrapolacji liniowej

Rysunek 52.

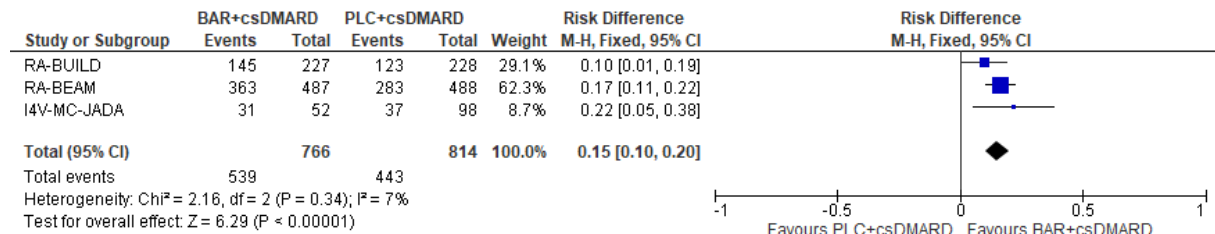
Częstość występowania zmiany wyniku w skali mTSS ≤1,22 pkt po 24 tygodniach (parametr RD)**



**mLOCF

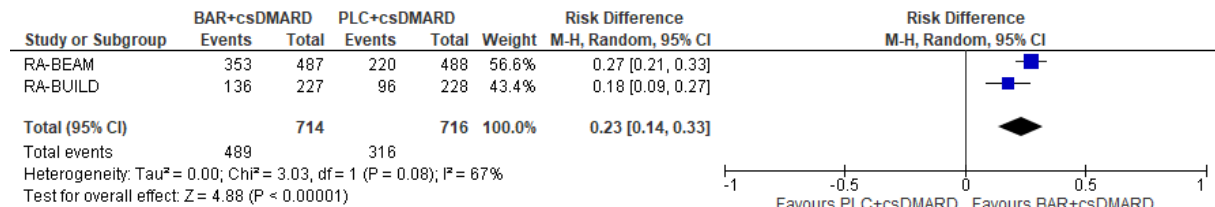
Rysunek 53.

Częstość występowania poprawy wyniku wskaźnika HAQ-DI $\geq 0,22$ pkt po 12 tygodniach (parametr RD)



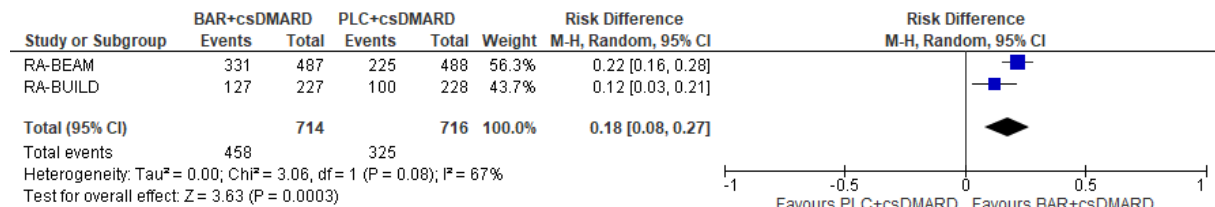
Rysunek 54.

Częstość występowania poprawy wyniku wskaźnika HAQ-DI $\geq 0,22$ pkt po 24 tygodniach (parametr RD)



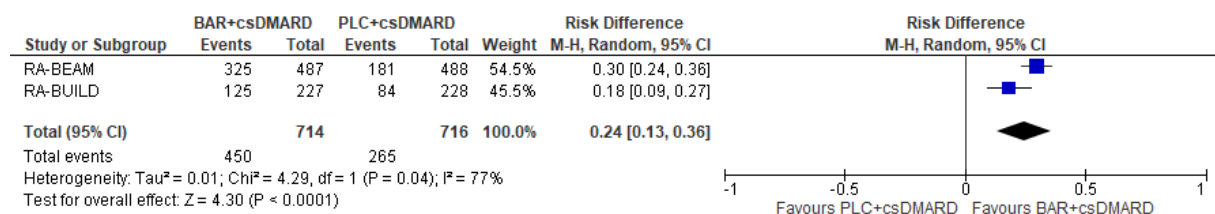
Rysunek 55.

Częstość występowania poprawy wyniku wskaźnika HAQ-DI $\geq 0,3$ pkt po 12 tygodniach (parametr RD)



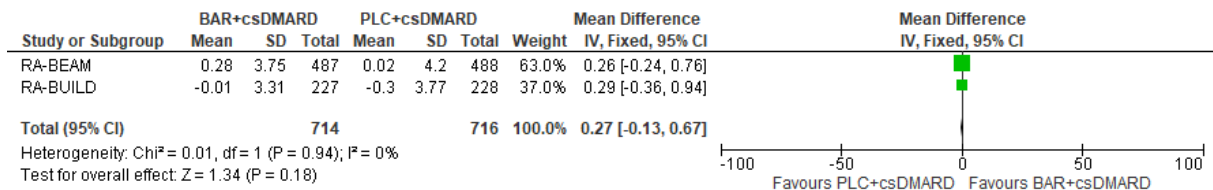
Rysunek 56.

Częstość występowania poprawy wyniku wskaźnika HAQ-DI $\geq 0,3$ pkt po 24 tygodniach (parametr RD)

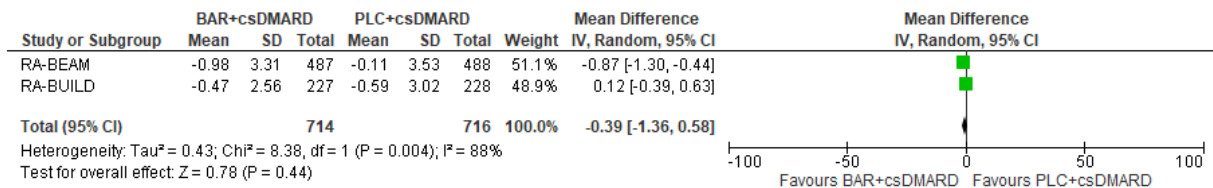


Rysunek 57.

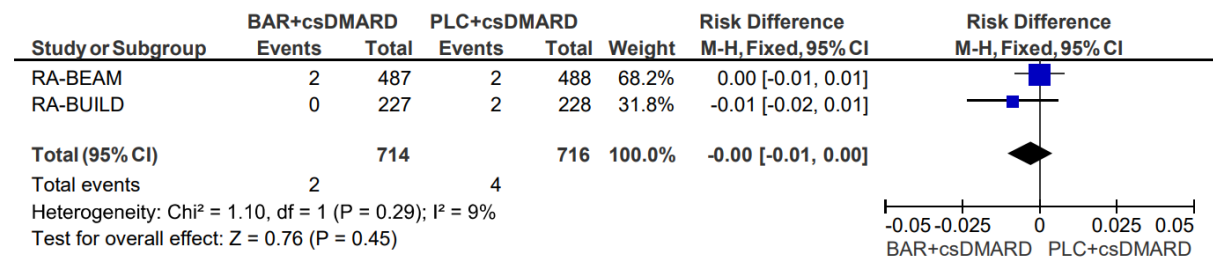
Zmiana ryzyka sercowo-naczyniowego wg skali Framingham względem wartości początkowych po 24 tygodniach (parametr MD)



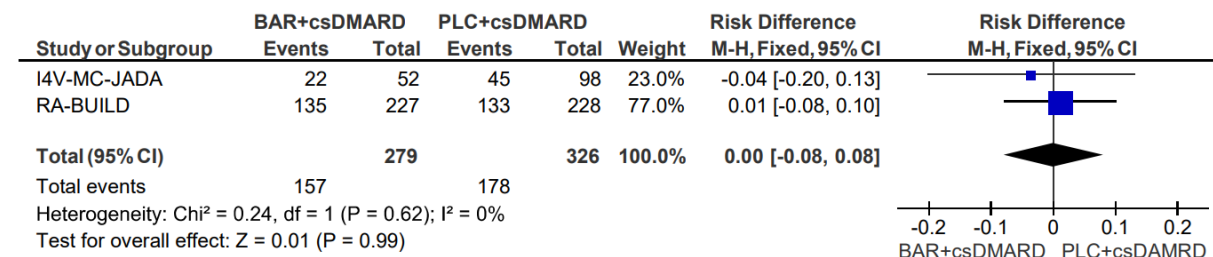
Rysunek 58.
Zmiana ryzyka sercowo-naczyniowego wg skali Reynolds względem wartości początkowych po 24 tygodniach (parametr MD)



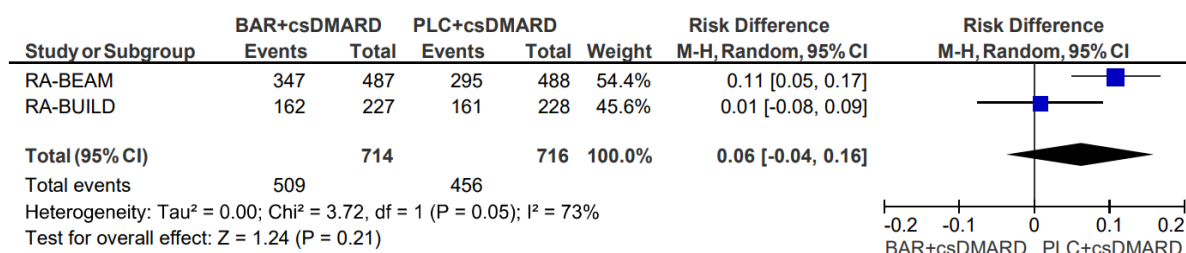
Rysunek 59.
Częstość występowania zgonów po 24 tygodniach (parametr RD)



Rysunek 60.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia po 24 tygodniach (parametr RD)

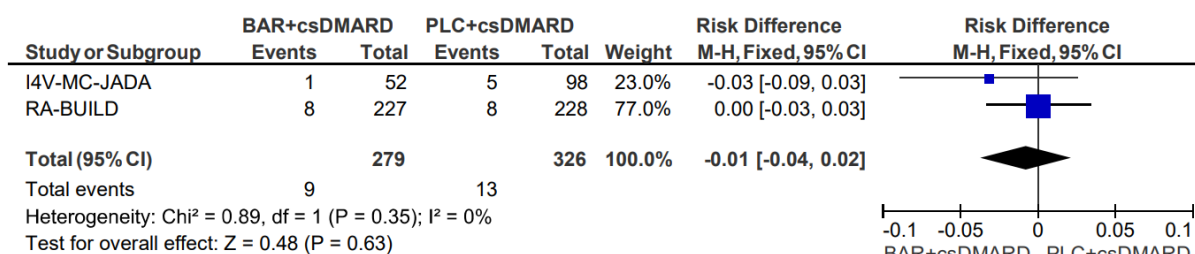


Rysunek 61.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia po 24 tygodniach (parametr RD)



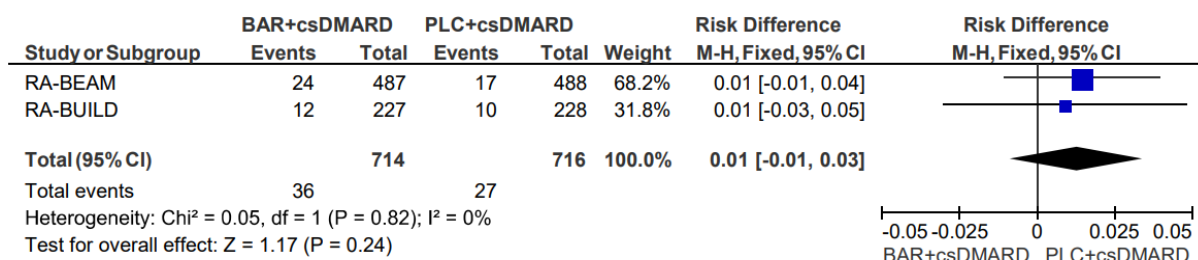
Rysunek 62.

Częstość przerwania badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych po 12 tygodniach (parametr RD)



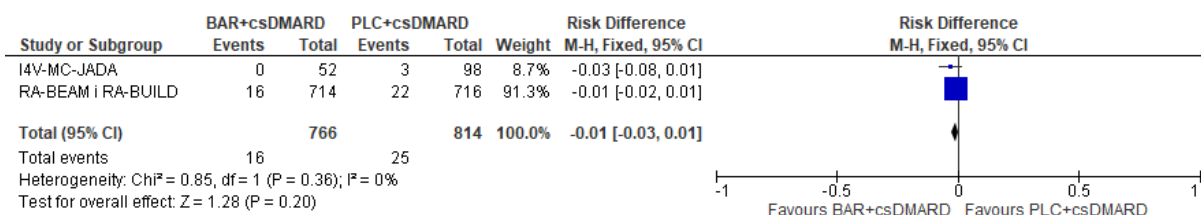
Rysunek 63.

Częstość przerwania badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniach (parametr RD)



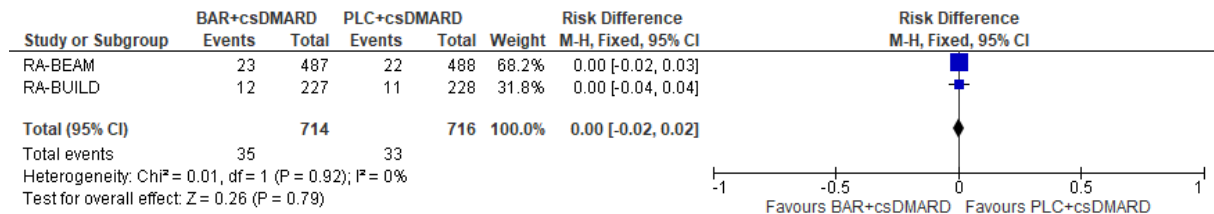
Rysunek 64.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 12 tygodniach (parametr RD)



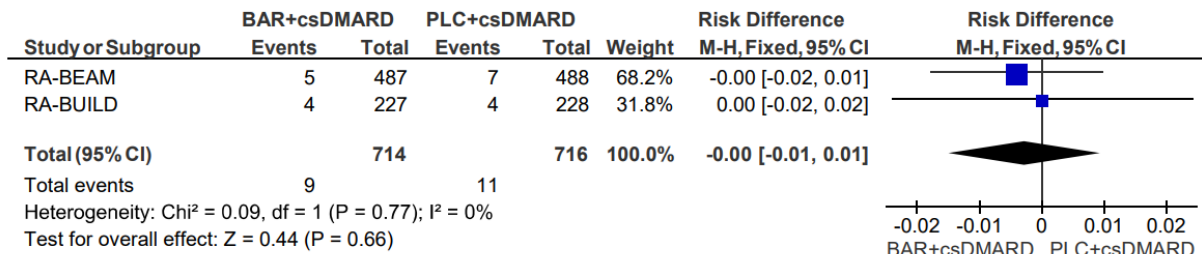
Rysunek 65.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniach (parametr RD)



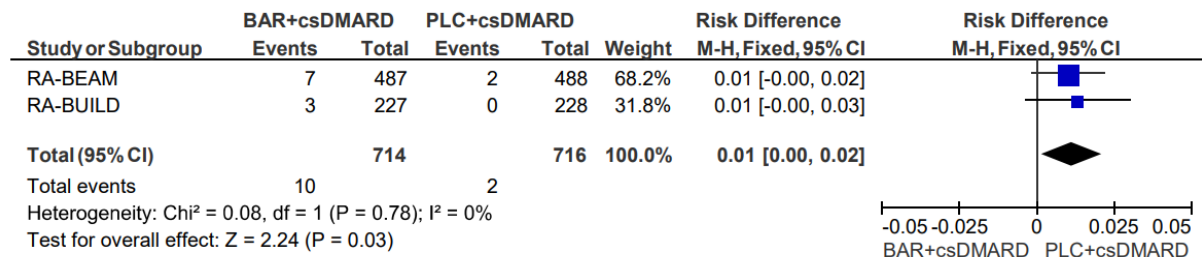
Rysunek 66.

Częstość występowania ciężkich zakażeń po 24 tygodniach (parametr RD)



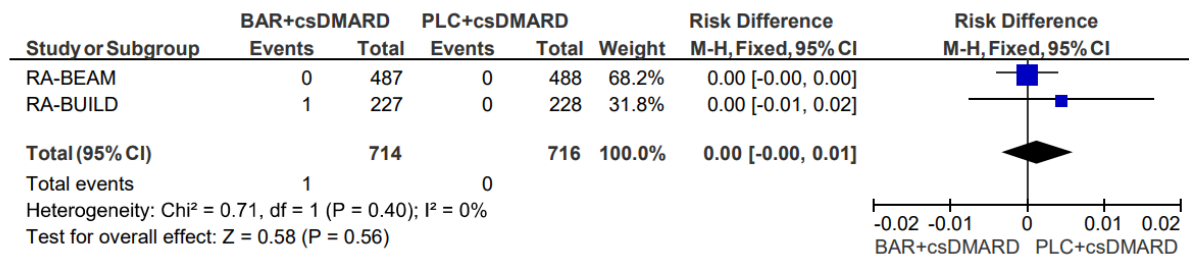
Rysunek 67.

Częstość występowania zakażenia wirusem *Herpes zoster* po 24 tygodniach (parametr RD)



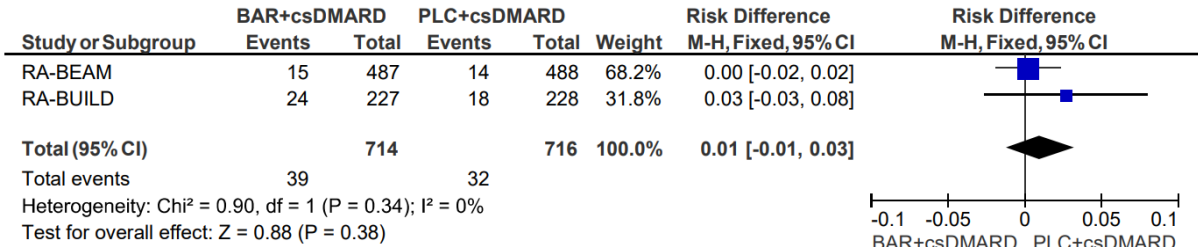
Rysunek 68.

Częstość występowania gruźlicy po 24 tygodniach (parametr RD)



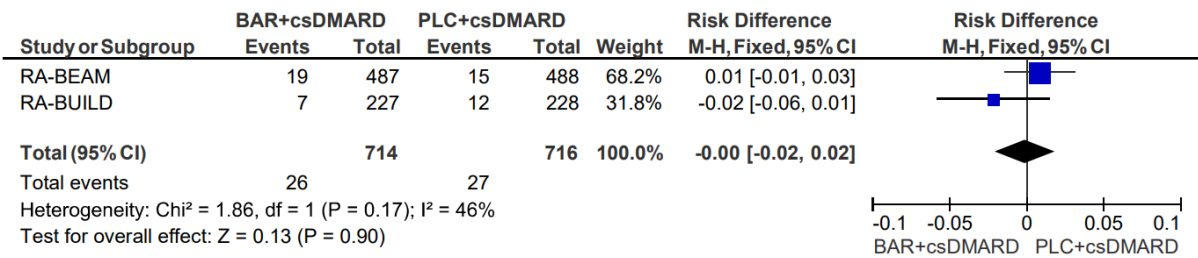
Rysunek 69.

Częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych po 24 tygodniach (parametr RD)



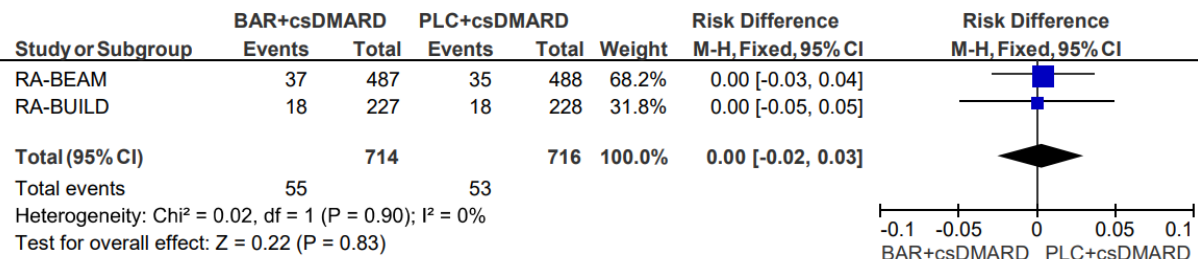
Rysunek 70.

Częstość występowania zapalenia oskrzeli po 24 tygodniach (parametr RD)



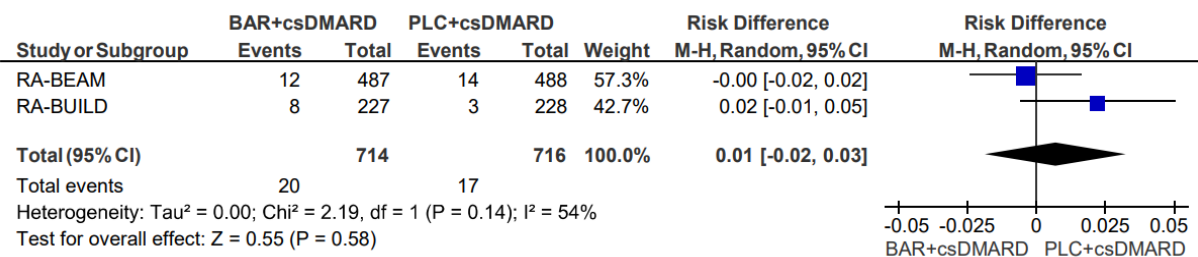
Rysunek 71.

Częstość występowania zapalenia błony śluzowej nosa i gardła po 24 tygodniach (parametr RD)



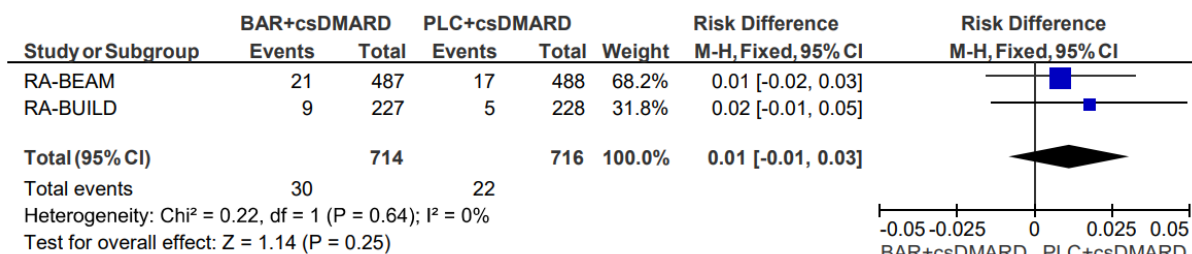
Rysunek 72.

Częstość występowania zapalenia gardła po 24 tygodniach (parametr RD)



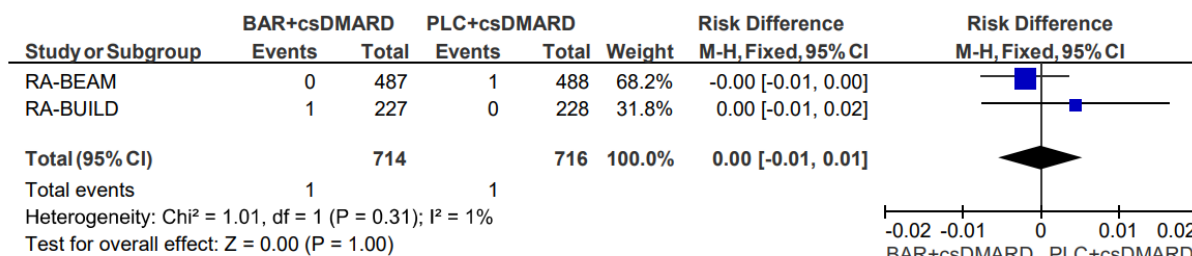
Rysunek 73.

Częstość występowania zakażenia dróg moczowych po 24 tygodniach (parametr RD)



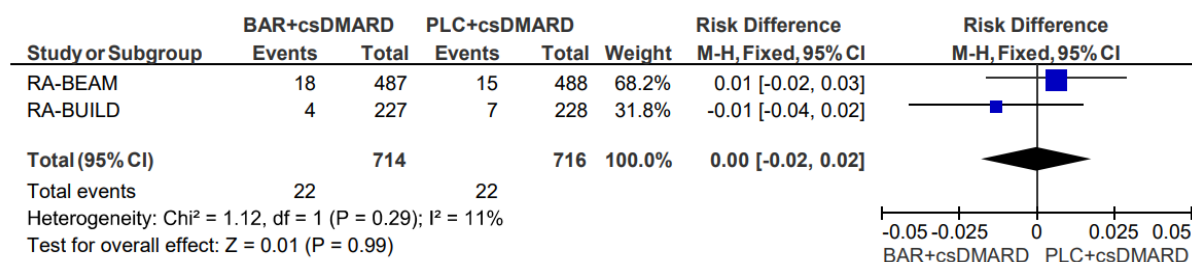
Rysunek 74.

Częstość występowania nieczerniakowego raka skóry po 24 tygodniach (parametr RD)



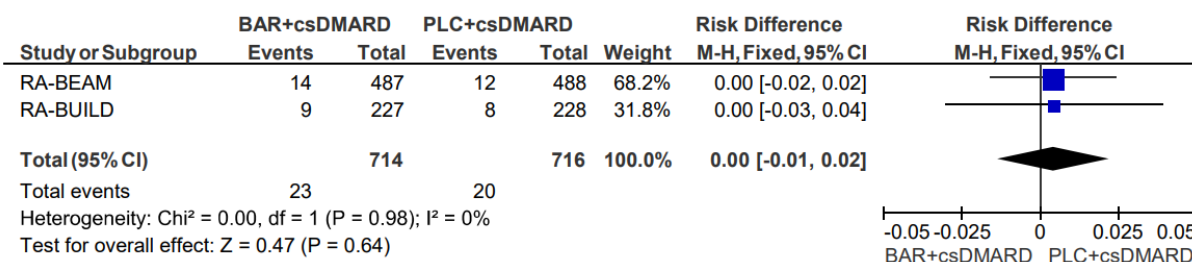
Rysunek 75.

Częstość występowania niedokrwistości po 24 tygodniach (parametr RD)



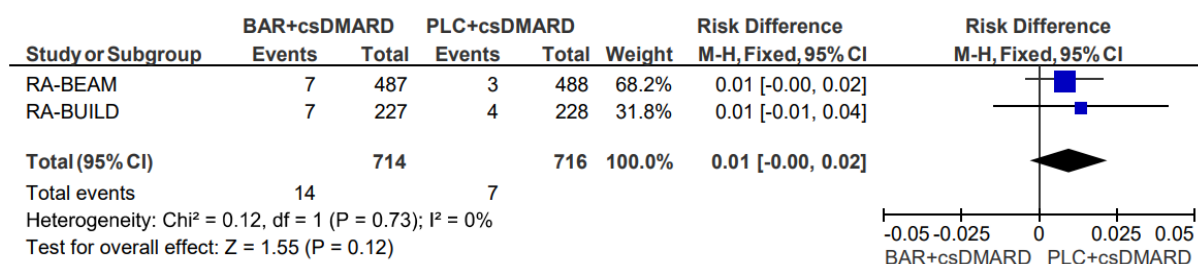
Rysunek 76.

Częstość występowania bólu głowy po 24 tygodniach (parametr RD)

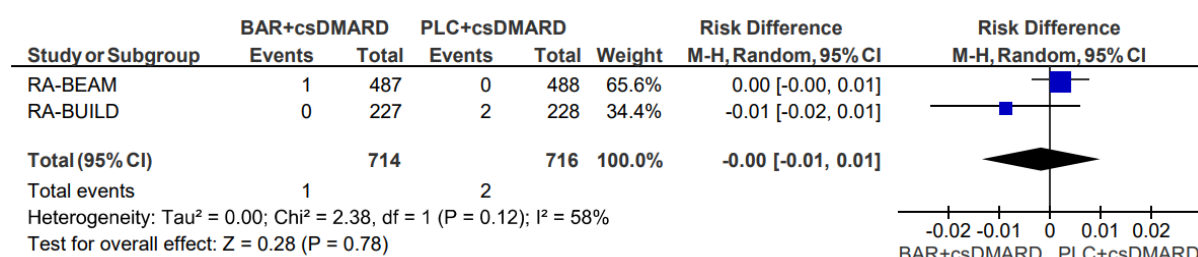


Rysunek 77.

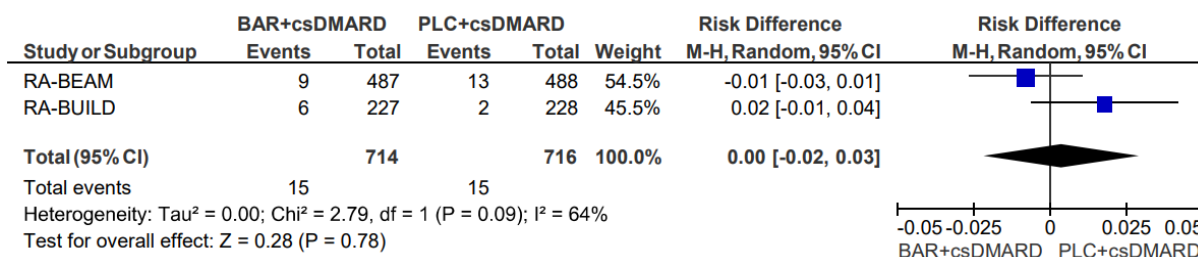
Częstość występowania zawrotów głowy po 24 tygodniach (parametr RD)



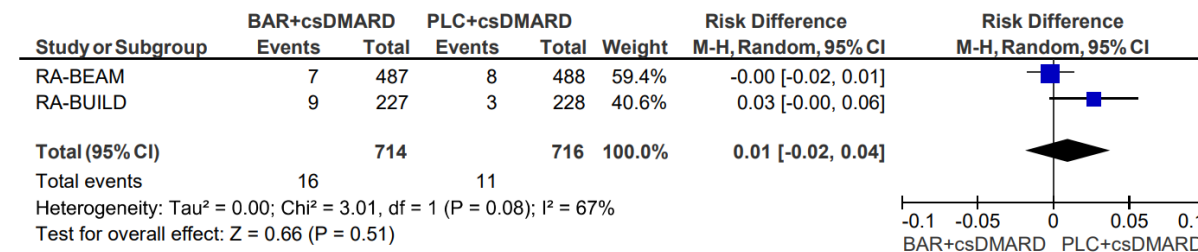
Rysunek 78.
Częstość występowania MACE po 24 tygodniach (parametr RD)



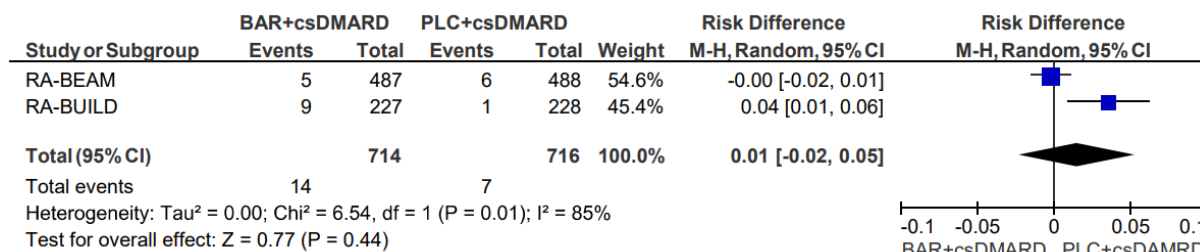
Rysunek 79.
Częstość występowania nadciśnienia po 24 tygodniach (parametr RD)



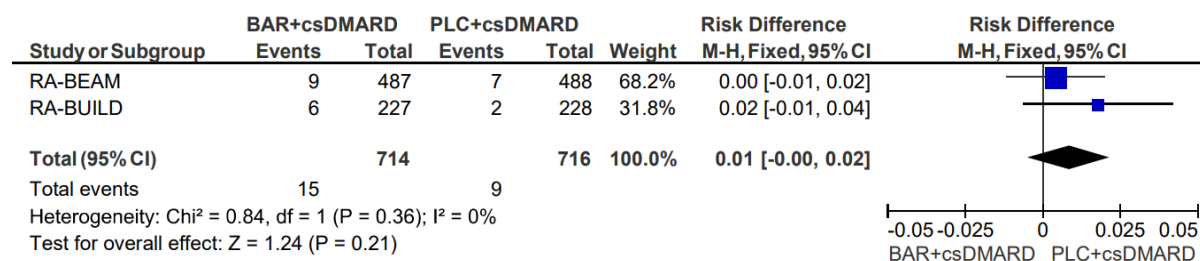
Rysunek 80.
Częstość występowania kaszlu po 24 tygodniach (parametr RD)



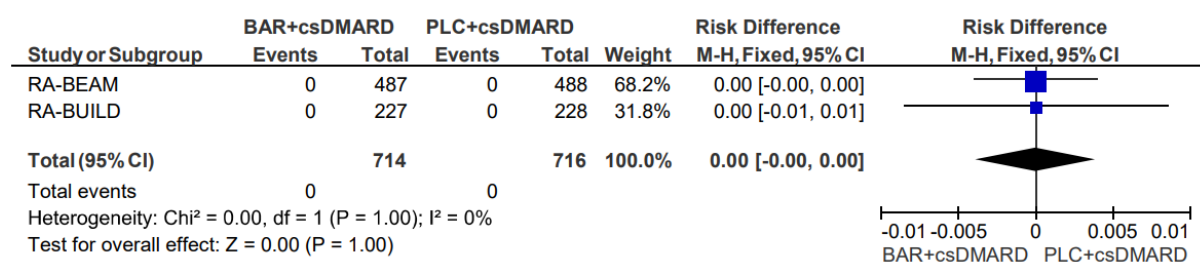
Rysunek 81.
Częstość występowania perforacji żołądka i jelit po 24 tygodniach (parametr RD)



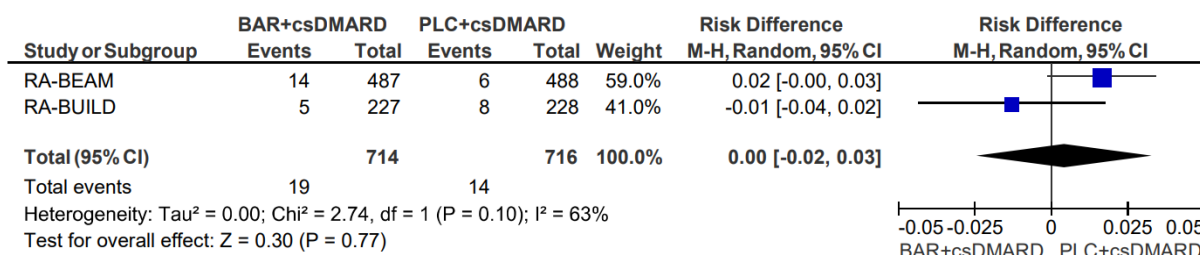
Rysunek 82.
Częstość występowania nieżytu żołądka i jelit po 24 tygodniach (parametr RD)



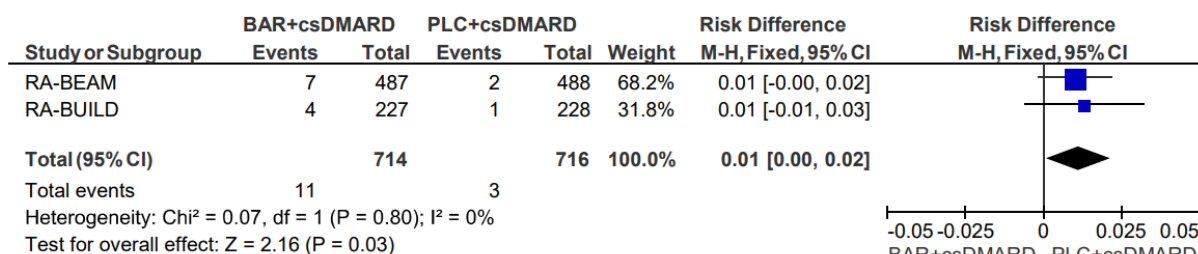
Rysunek 83.
Częstość występowania niestrawności po 24 tygodniach (parametr RD)



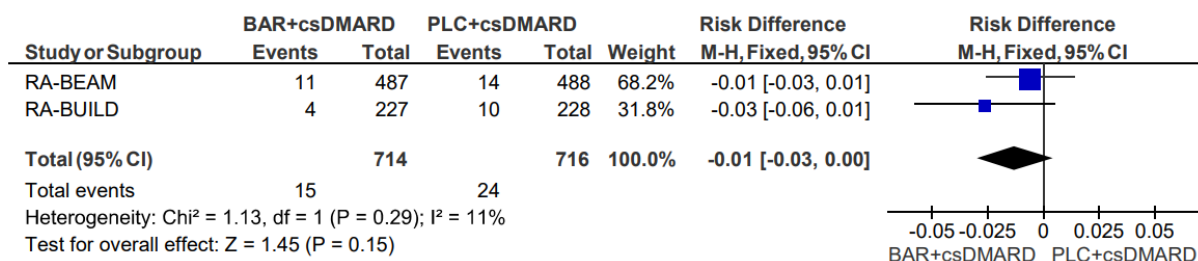
Rysunek 84.
Częstość występowania nudności po 24 tygodniach (parametr RD)



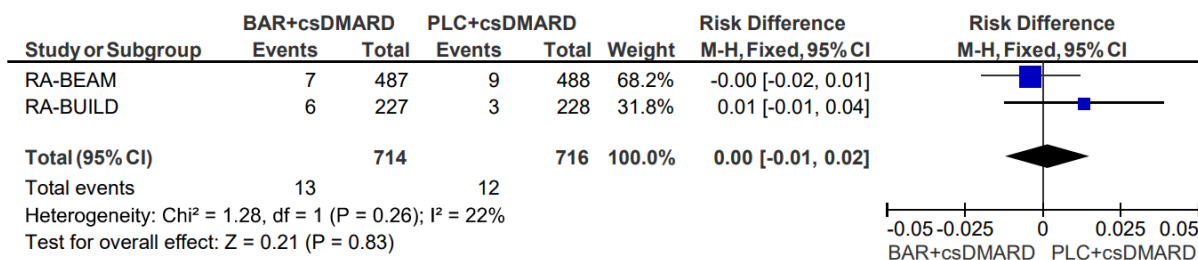
Rysunek 85.
Częstość występowania bólu nadbrzusza po 24 tygodniach (parametr RD)



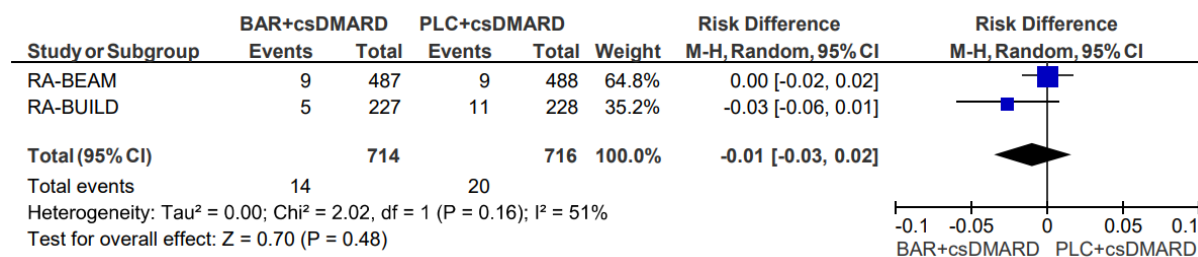
Rysunek 86.
Częstość występowania biegunki po 24 tygodniach (parametr RD)



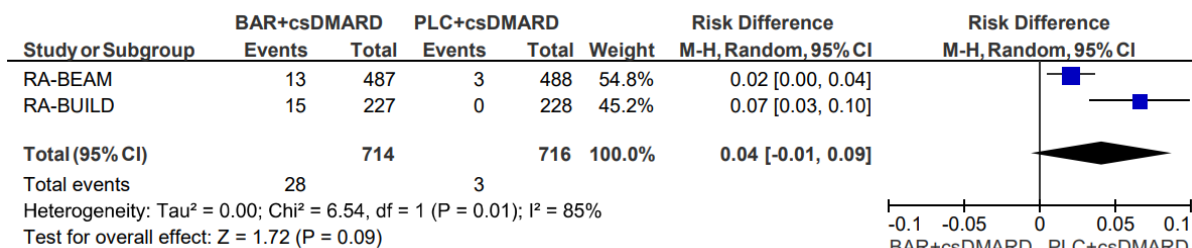
Rysunek 87.
Częstość występowania bólu stawów po 24 tygodniach (parametr RD)



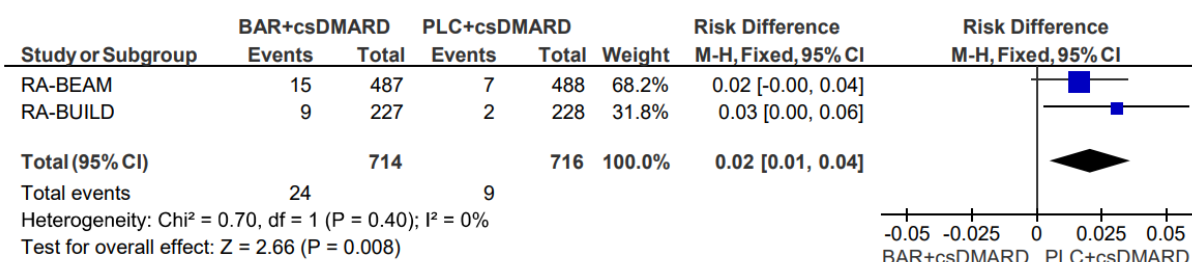
Rysunek 88.
Częstość występowania bólu pleców po 24 tygodniach (parametr RD)



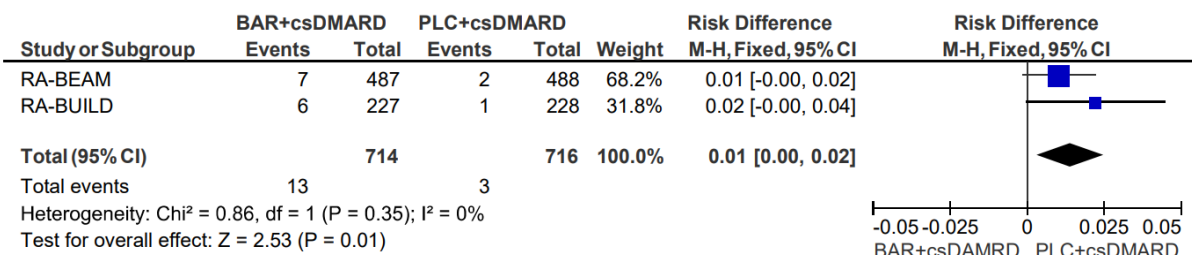
Rysunek 89.
Częstość występowania podwyższonej aktywności CPK po 24 tygodniach (parametr RD)



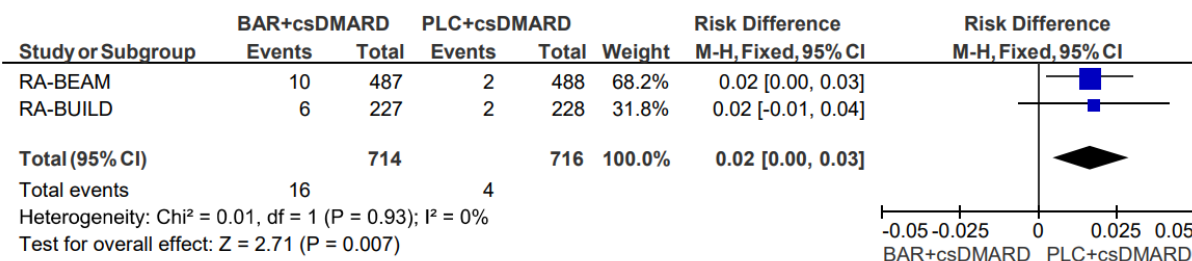
Rysunek 90.
Częstość występowania hipercholesterolemii po 24 tygodniach (parametr RD)



Rysunek 91.
Częstość występowania podwyższonej aktywności AspAT po 24 tygodniach (parametr RD)

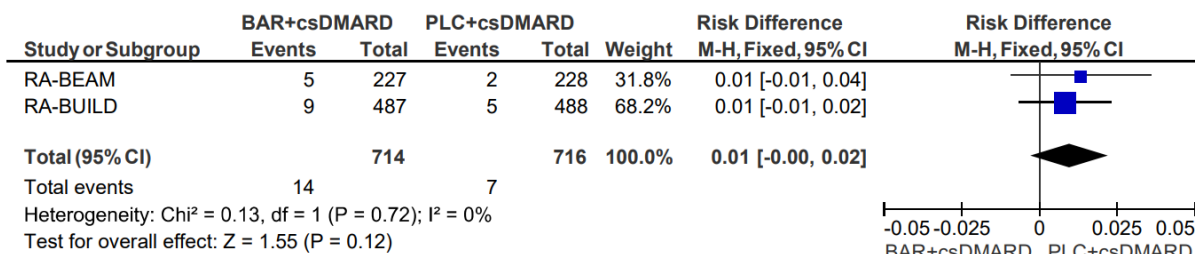


Rysunek 92.
Częstość występowania hiperlipidemii po 24 tygodniach (parametr RD)



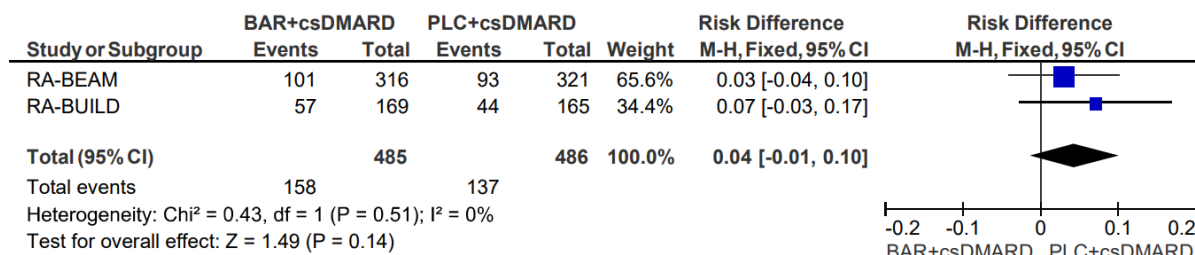
Rysunek 93.

Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT po 24 tygodniach (parametr RD)



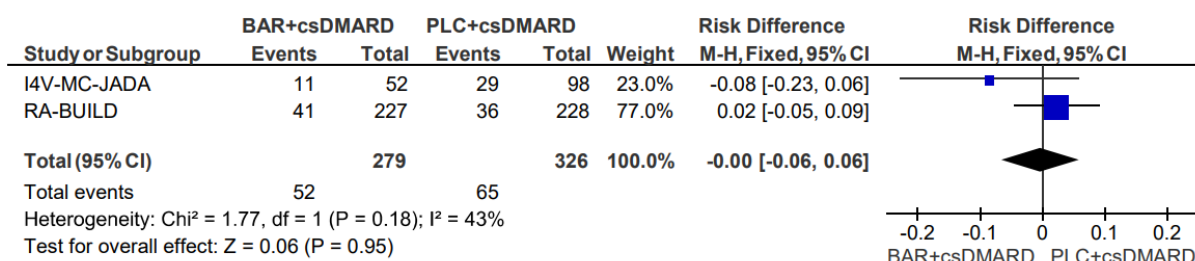
Rysunek 94.

Częstość występowania niedokrwistości u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD)

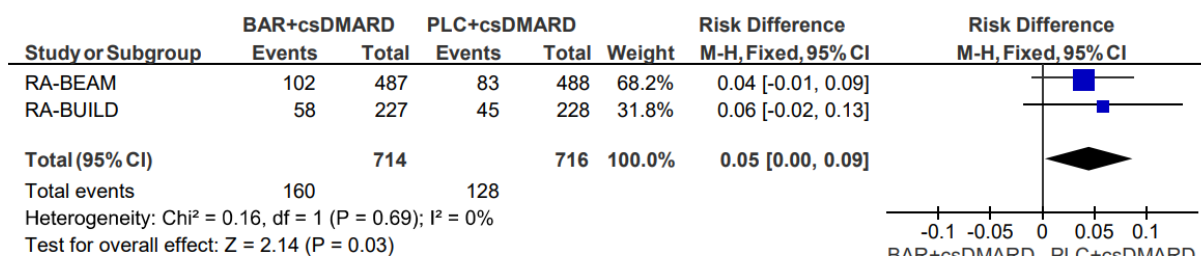


Rysunek 95.

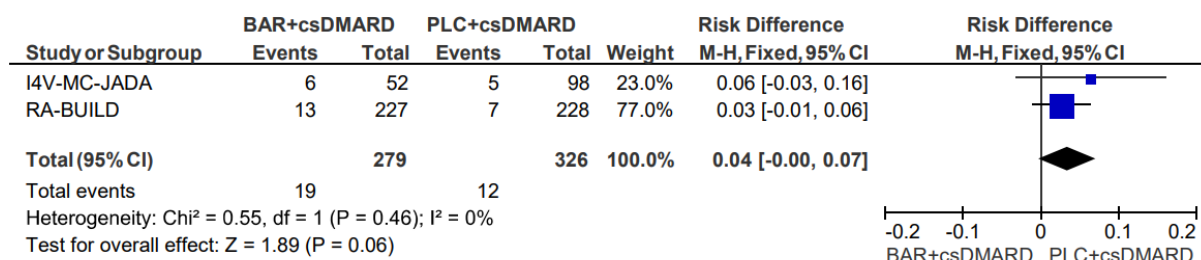
Częstość występowania niedokrwistości I stopnia po 12 tygodniach (parametr RD)



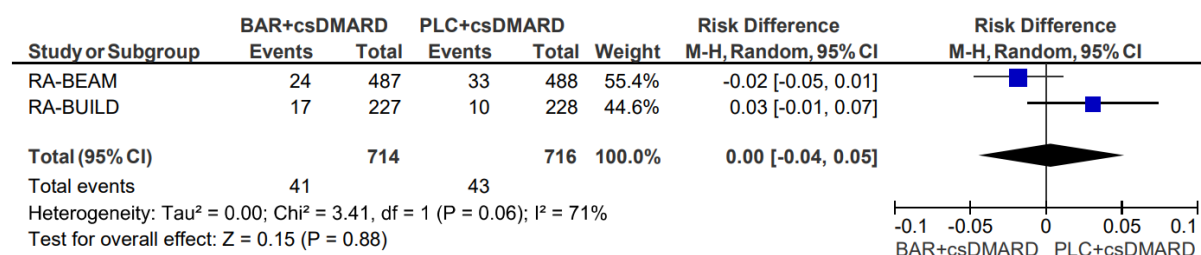
Rysunek 96.
Częstość występowania niedokrwistości I stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



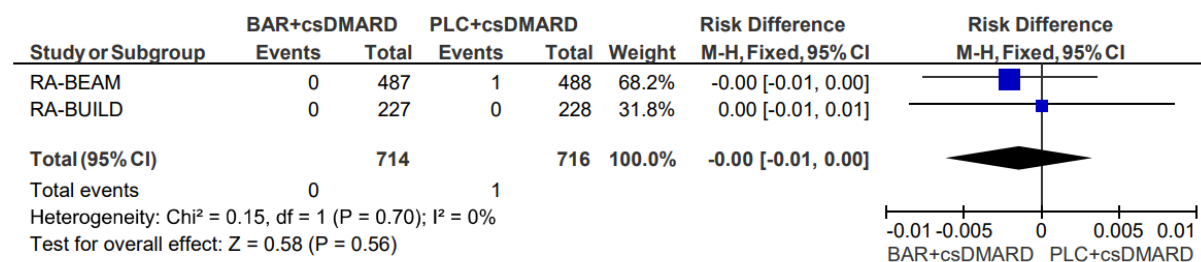
Rysunek 97.
Częstość występowania niedokrwistości II stopnia po 12 tygodniach (parametr RD)



Rysunek 98.
Częstość występowania niedokrwistości II stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)

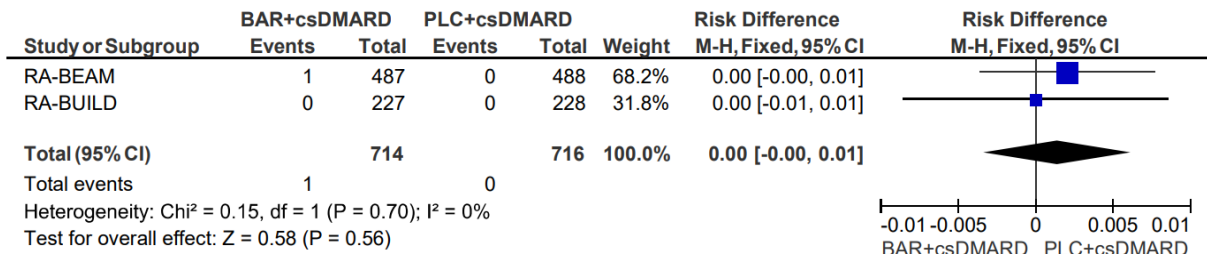


Rysunek 99.
Częstość występowania niedokrwistości III stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



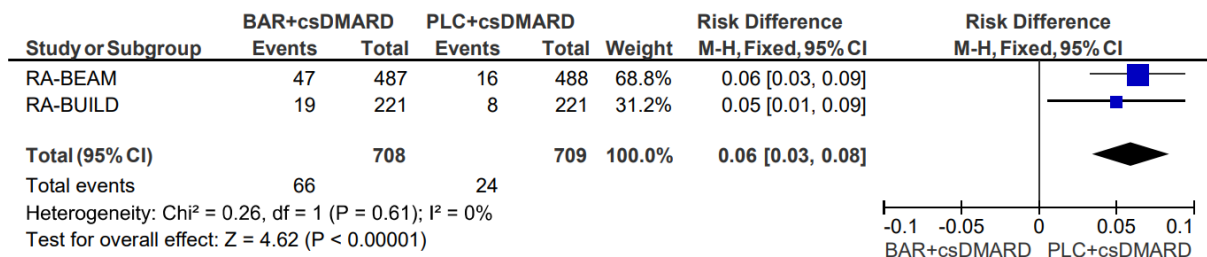
Rysunek 100.

Częstość występowania niedokrwistości IV stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



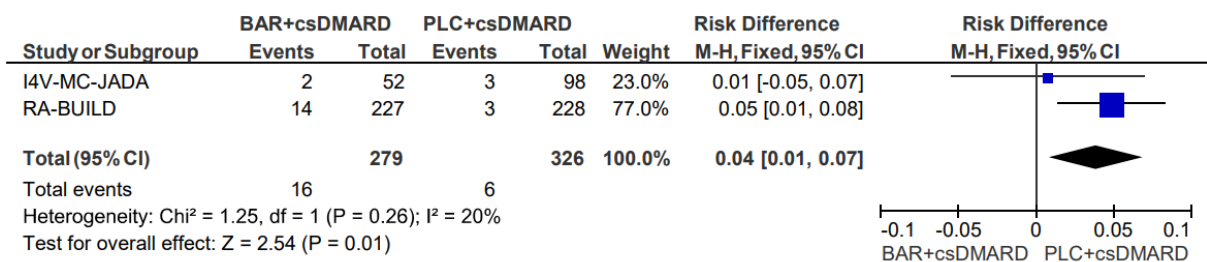
Rysunek 101.

Częstość występowania neutropenii u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD)



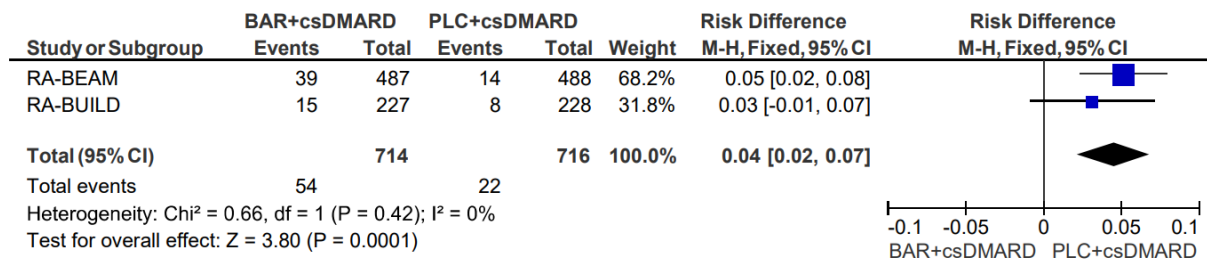
Rysunek 102.

Częstość występowania neutropenii I stopnia po 12 tygodniach (parametr RD)



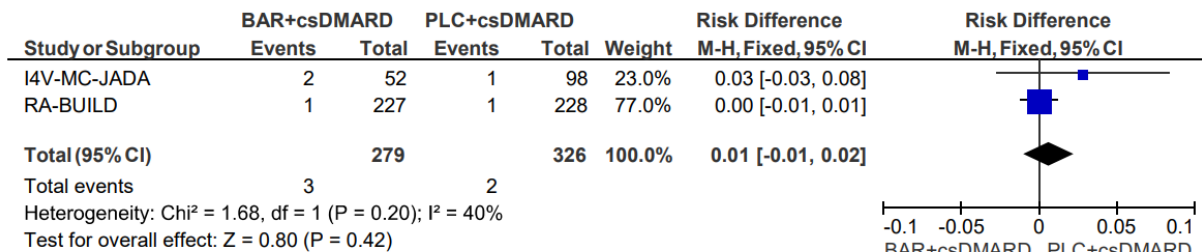
Rysunek 103.

Częstość występowania neutropenii I stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



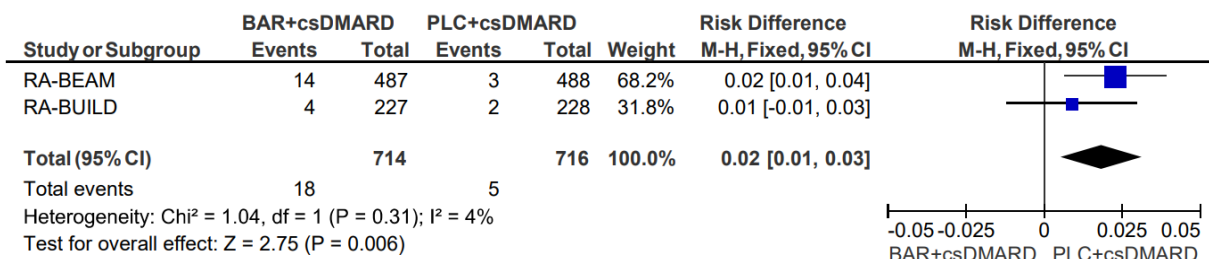
Rysunek 104.

Częstość występowania neutropenii II stopnia po 12 tygodniach (parametr RD)



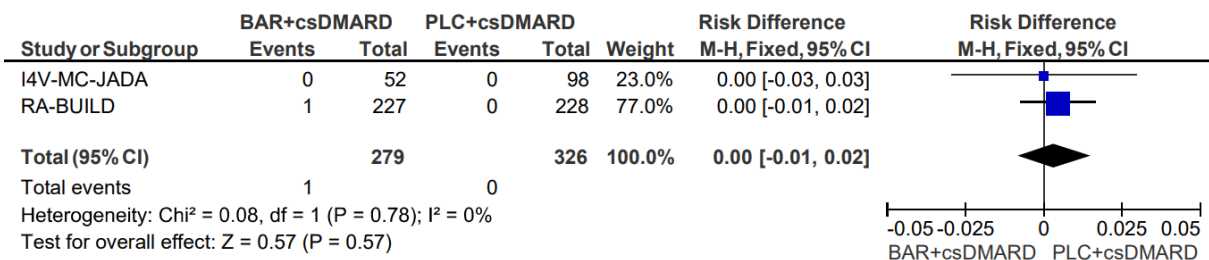
Rysunek 105.

Częstość występowania neutropenii II stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



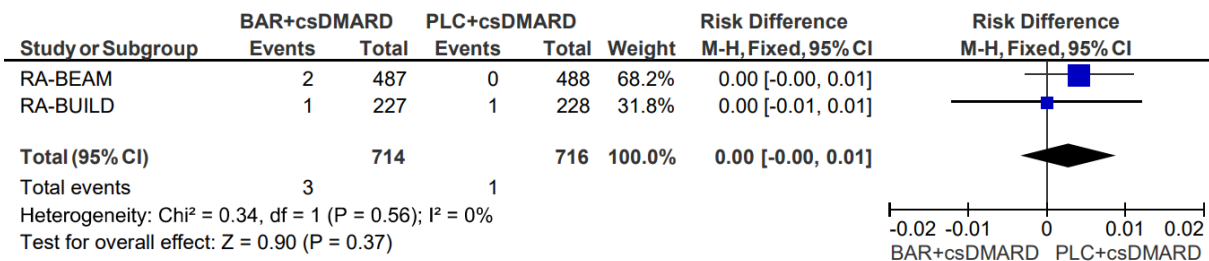
Rysunek 106.

Częstość występowania neutropenii III stopnia po 12 tygodniach (parametr RD)

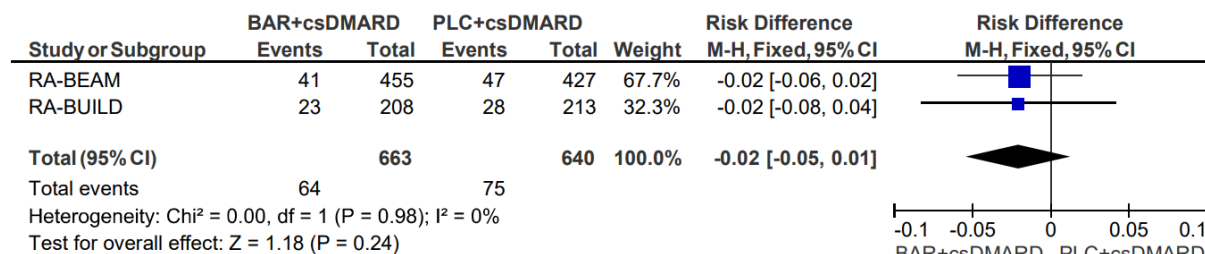


Rysunek 107.

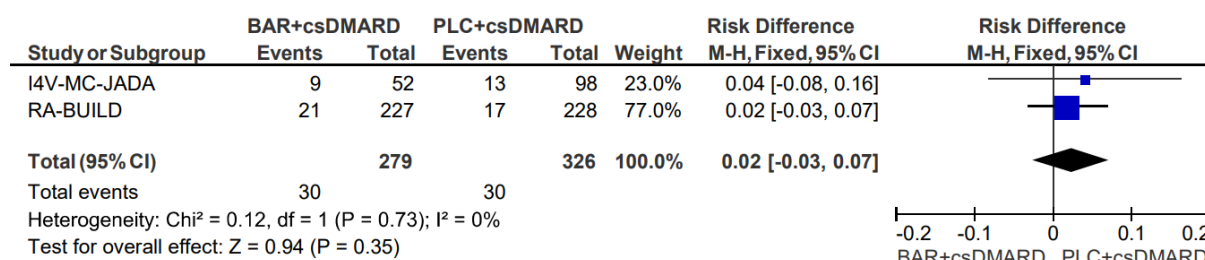
Częstość występowania neutropenii III stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



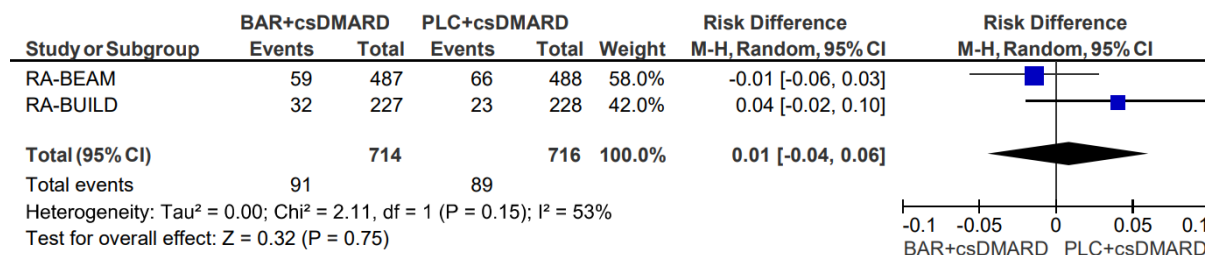
Rysunek 108.
Częstość występowania limfocytopenii u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD)



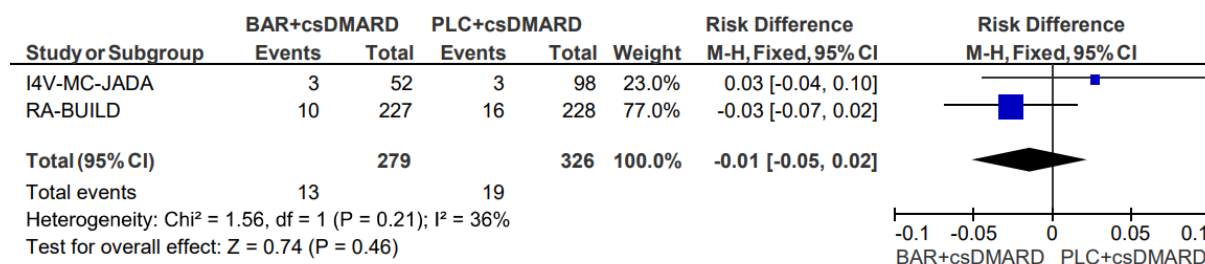
Rysunek 109.
Częstość występowania limfocytopenii I stopnia po 12 tygodniach (parametr RD)



Rysunek 110.
Częstość występowania limfocytopenii I stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)

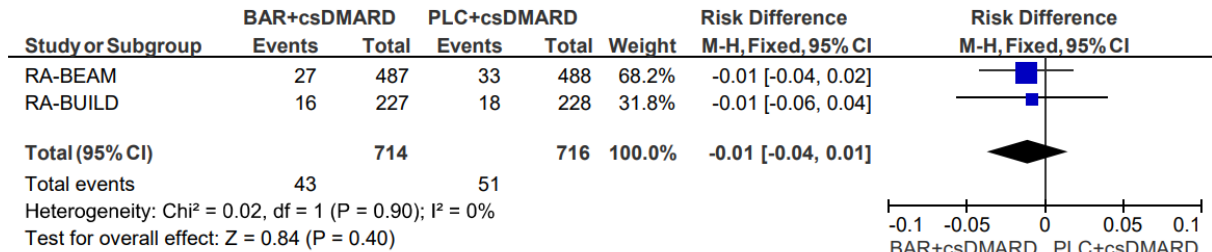


Rysunek 111.
Częstość występowania limfocytopenii II stopnia po 12 tygodniach (parametr RD)



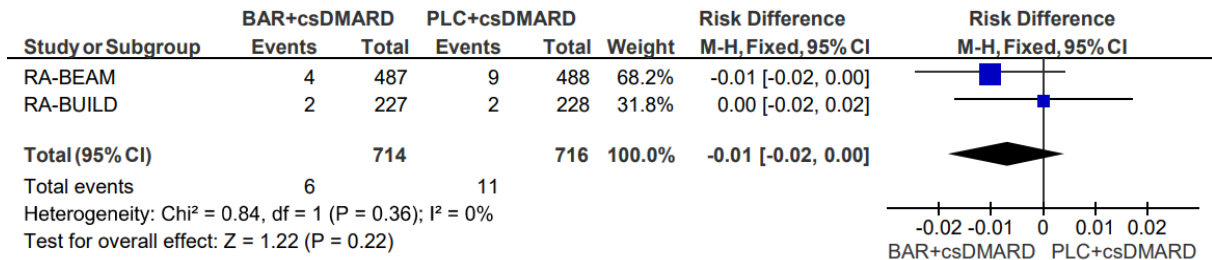
Rysunek 112.

Częstość występowania limfocytopenii II stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



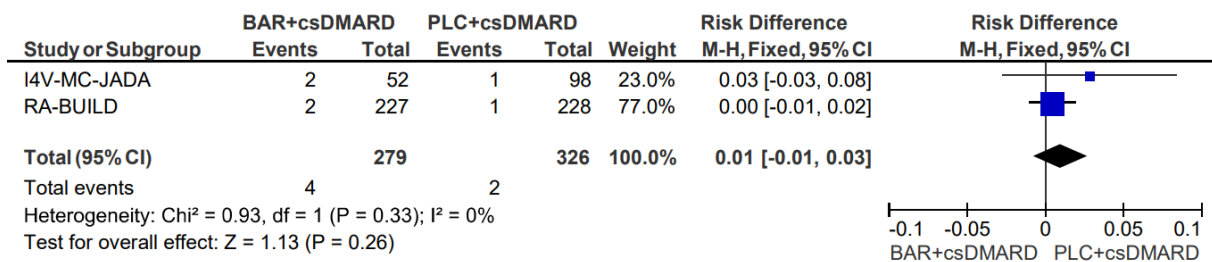
Rysunek 113.

Częstość występowania limfocytopenii III stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



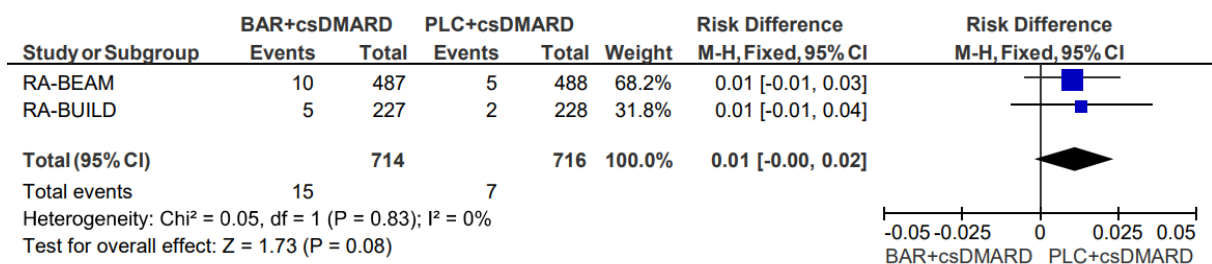
Rysunek 114.

Częstość występowania trombocytozy po 12 tygodniach (parametr RD)



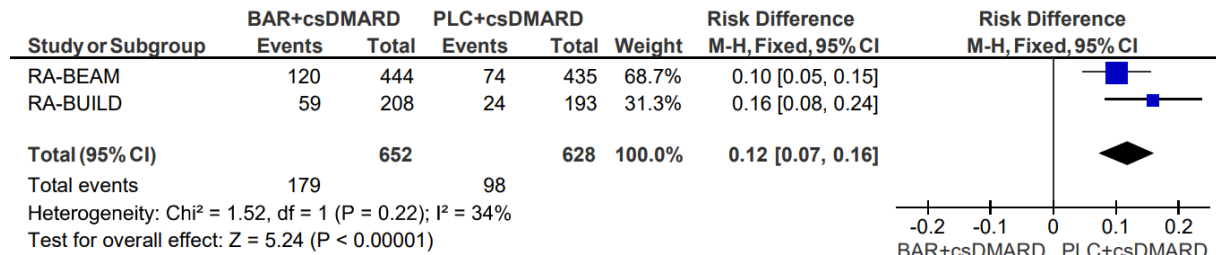
Rysunek 115.

Częstość występowania trombocytozy po 24 tygodniach (parametr RD)



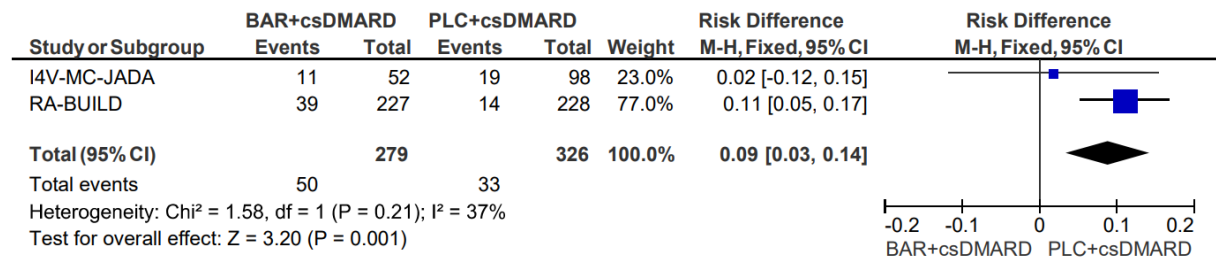
Rysunek 116.

Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD)



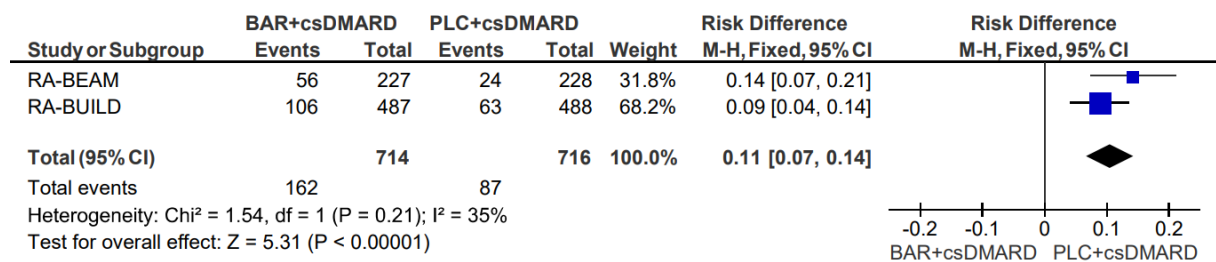
Rysunek 117.

Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT I stopnia po 12 tygodniach (parametr RD)

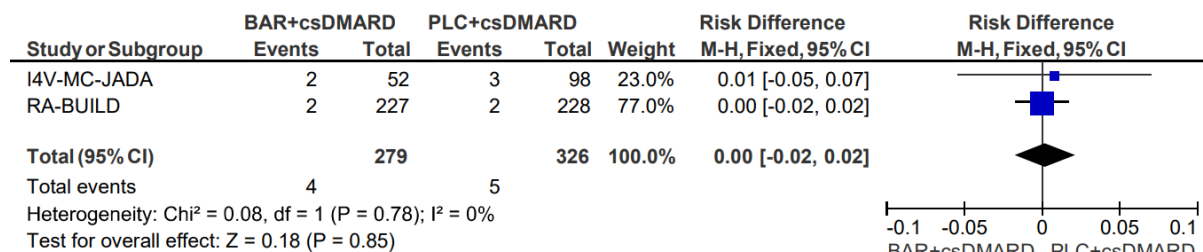


Rysunek 118.

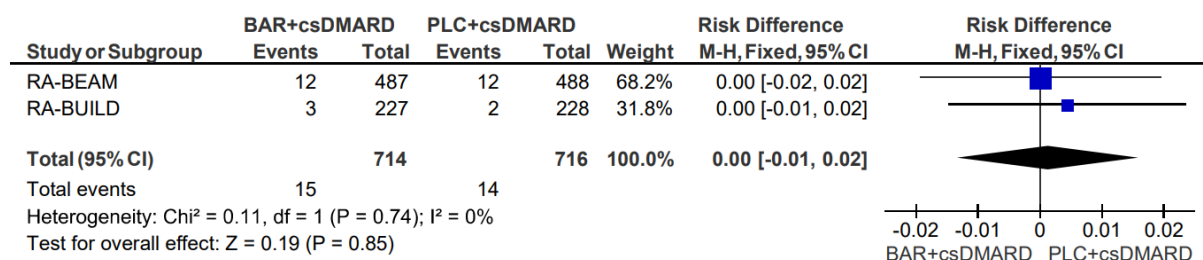
Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT I stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



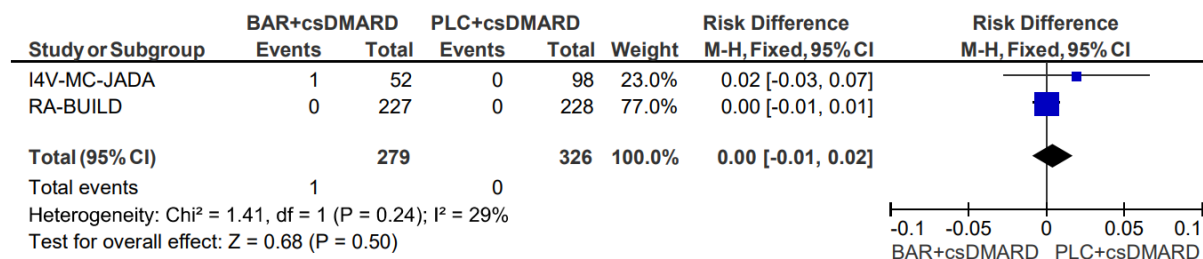
Rysunek 119.
Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT II stopnia po 12 tygodniach (parametr RD)



Rysunek 120.
Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT II stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)

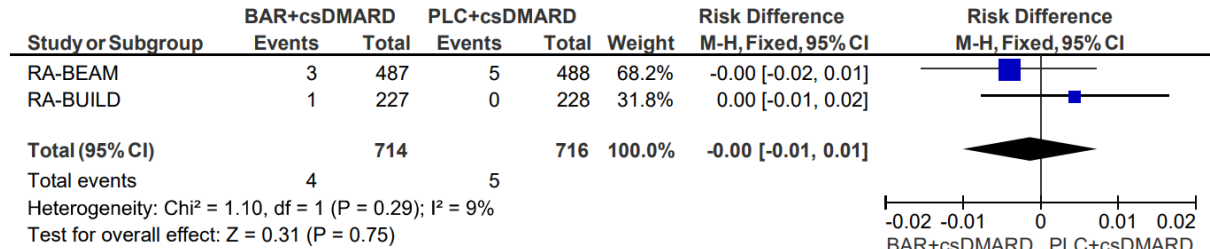


Rysunek 121.
Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT III stopnia po 12 tygodniach (parametr RD)



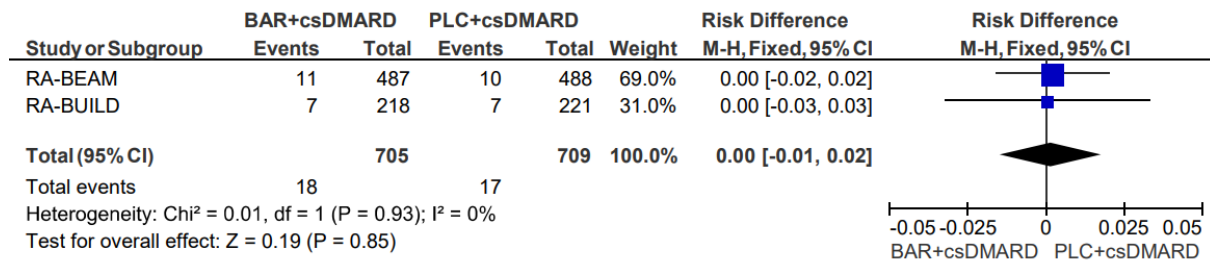
Rysunek 122.

Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT III stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



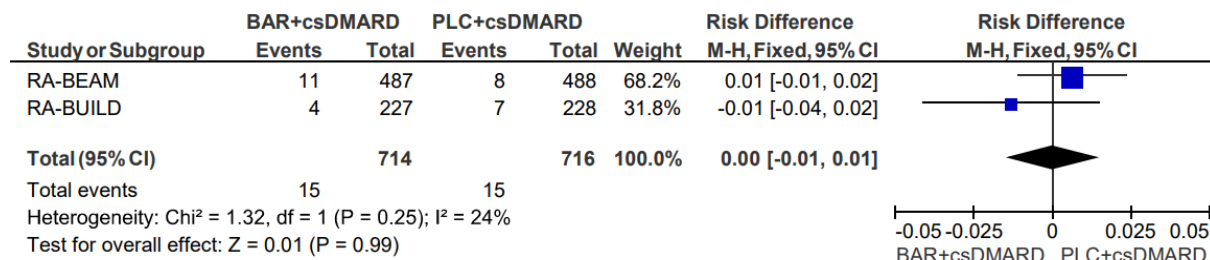
Rysunek 123.

Częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD)



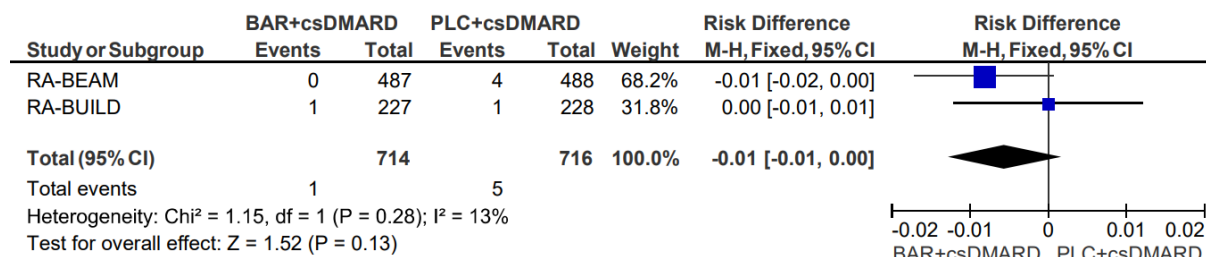
Rysunek 124.

Częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny I stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



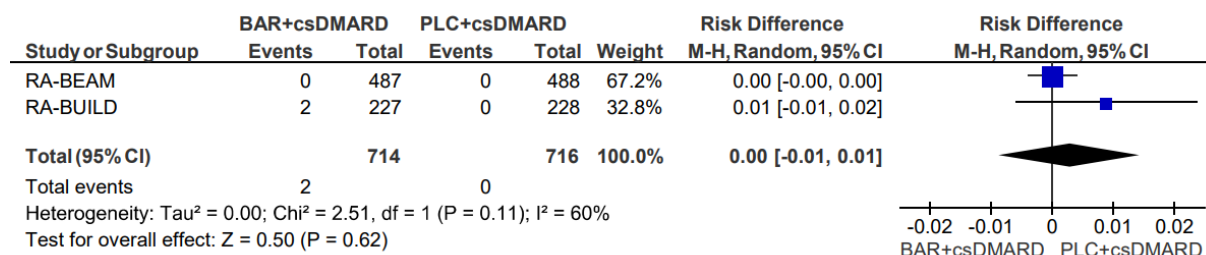
Rysunek 125.

Częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny II stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



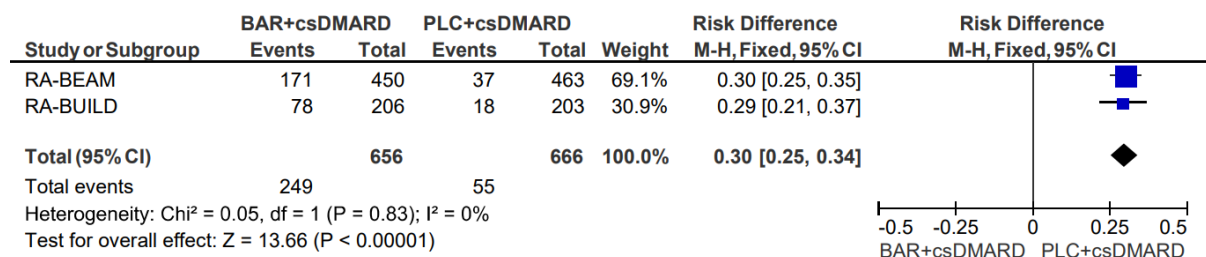
Rysunek 126.

Częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny III stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)

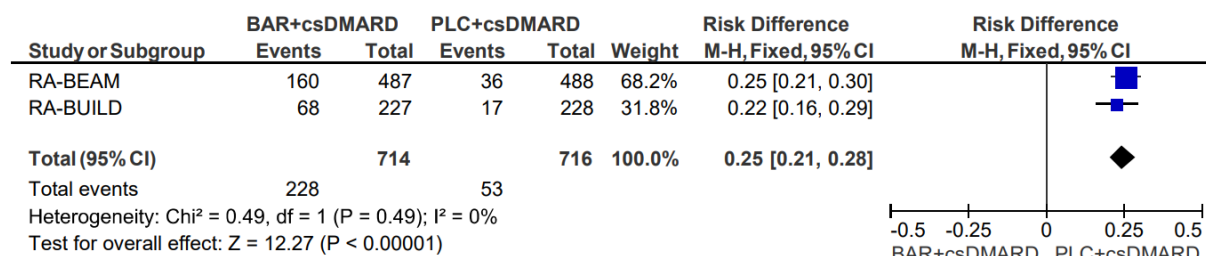


Rysunek 127.

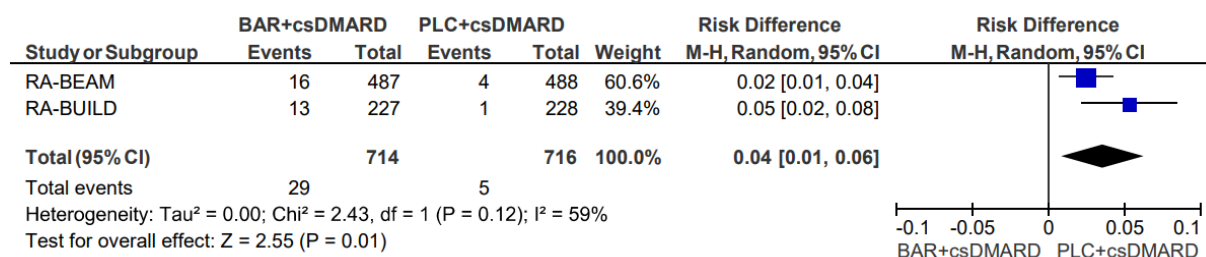
Częstość występowania podwyższonej aktywności CPK u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD)



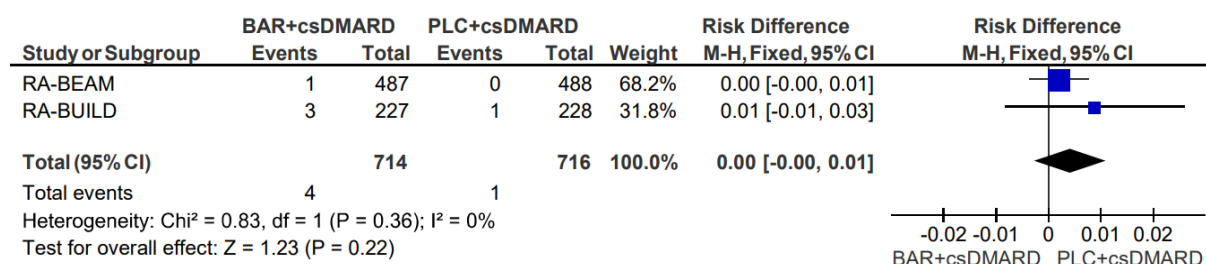
Rysunek 128.
Częstość występowania podwyższonej aktywności CPK I stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



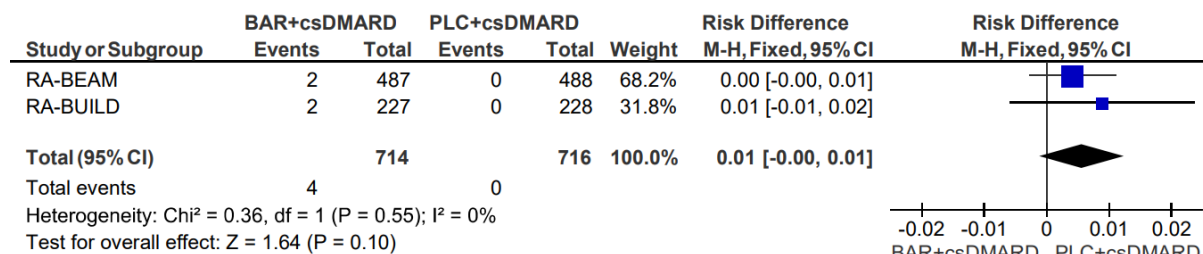
Rysunek 129.
Częstość występowania podwyższonej aktywności CPK II stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



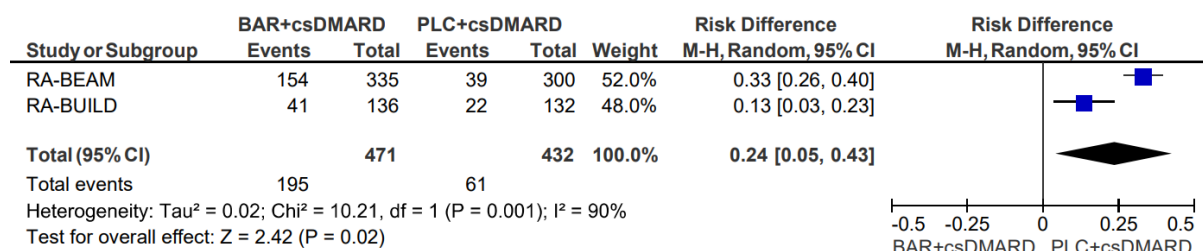
Rysunek 130.
Częstość występowania podwyższonej aktywności CPK III stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



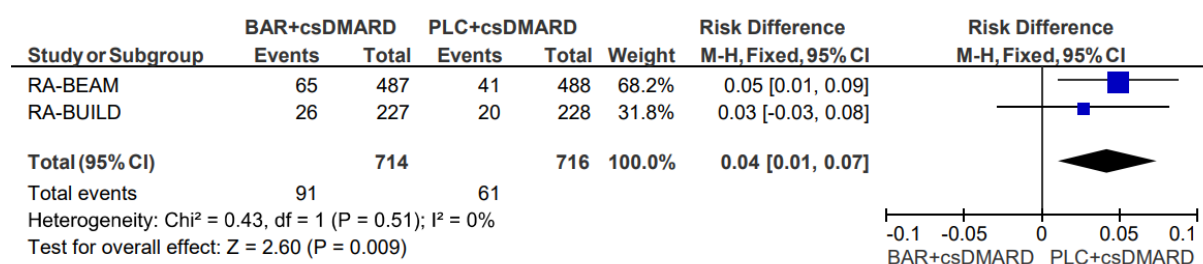
Rysunek 131.
Częstość występowania podwyższonej aktywności CPK IV stopnia po 24 tygodniach (parametr RD)



Rysunek 132.
Częstość występowania podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD)

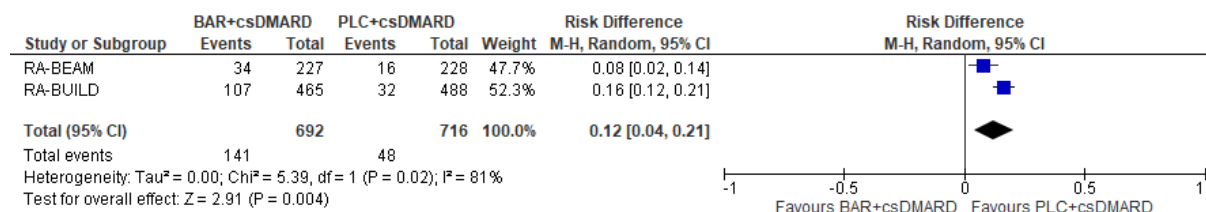


Rysunek 133.
Częstość występowania bliskiego prawidłowemu stężenia cholesterolu frakcji LDL po 24 tygodniach (parametr RD)



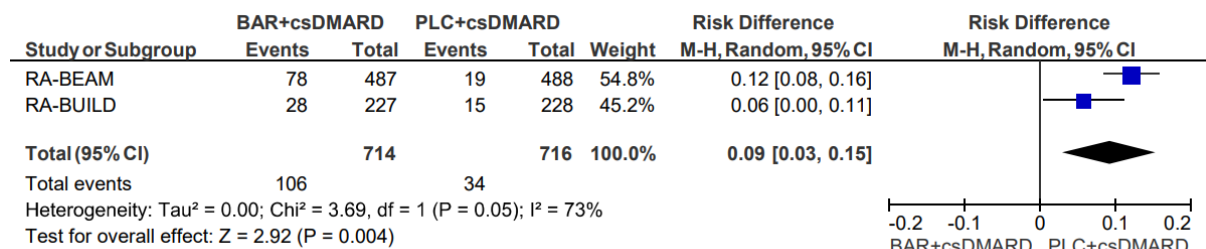
Rysunek 134.

Częstość występowania granicznego stężenia cholesterolu frakcji LDL po 24 tygodniach (parametr RD)



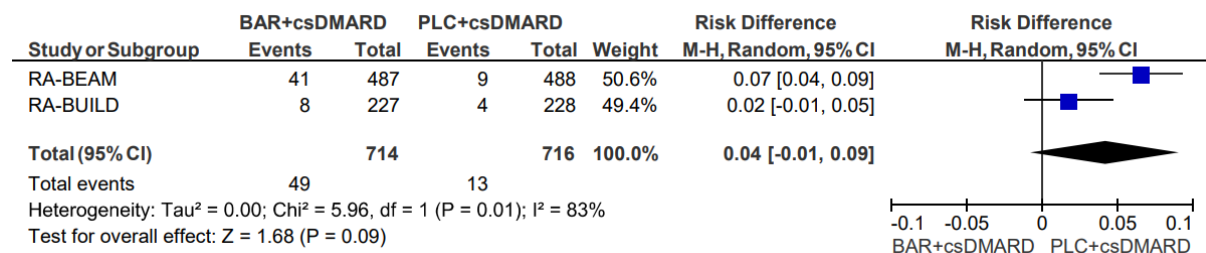
Rysunek 135.

Częstość występowania wysokiego stężenia cholesterolu frakcji LDL po 24 tygodniach (parametr RD)



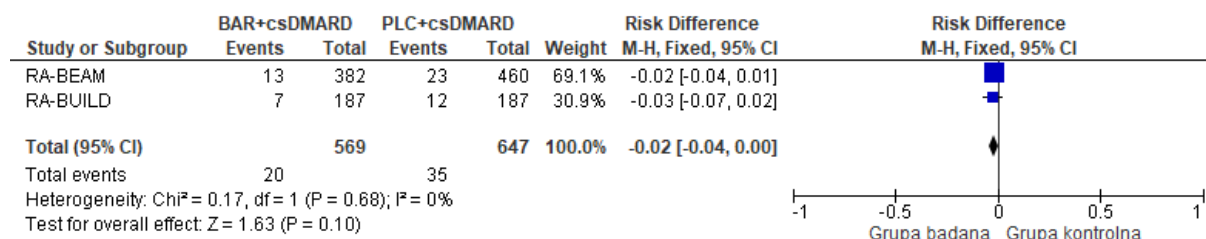
Rysunek 136.

Częstość występowania bardzo wysokiego stężenia cholesterolu frakcji LDL po 24 tygodniach (parametr RD)



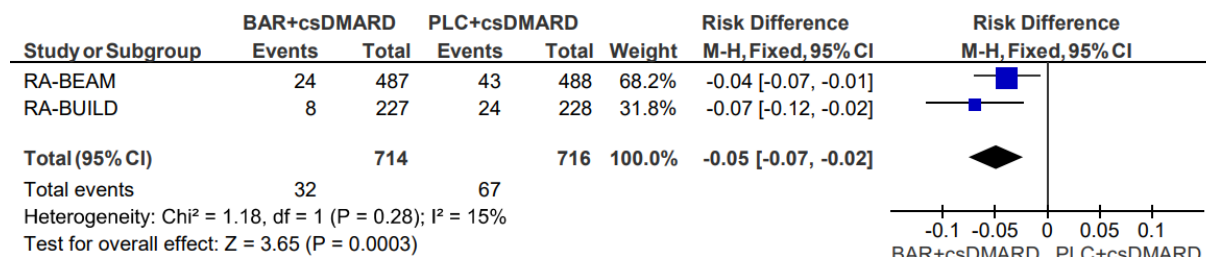
Rysunek 137.

Częstość występowania obniżonego stężenia cholesterolu frakcji HDL u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD)



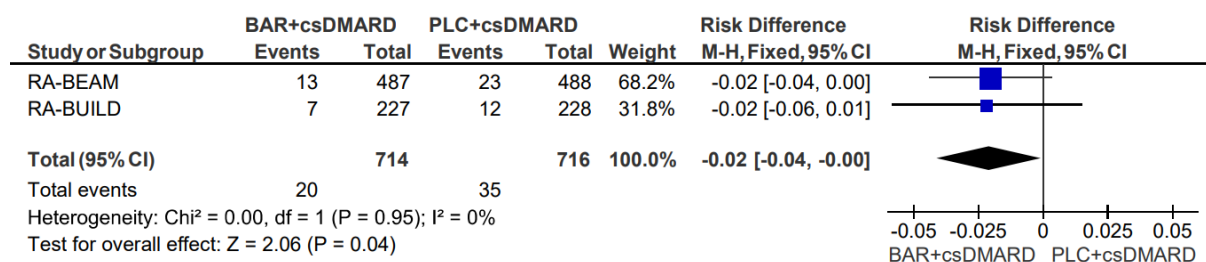
Rysunek 138.

Częstość występowania prawidłowego stężenia cholesterolu frakcji HDL po 24 tygodniach (parametr RD)



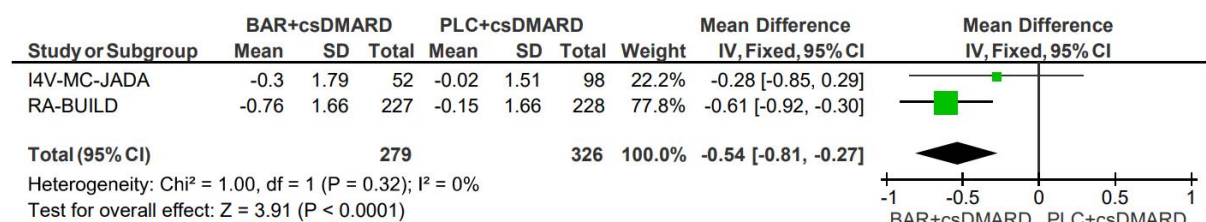
Rysunek 139.

Częstość występowania niskiego stężenia cholesterolu frakcji HDL po 24 tygodniach (parametr RD)



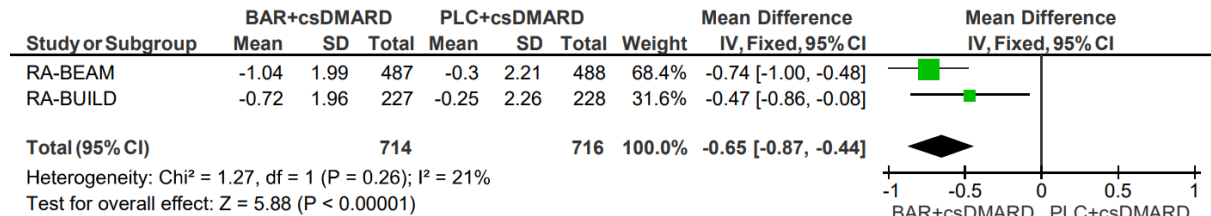
Rysunek 140.

Zmiana liczby neutrofilii względem wartości początkowej po 12 tygodniach (parametr MD)



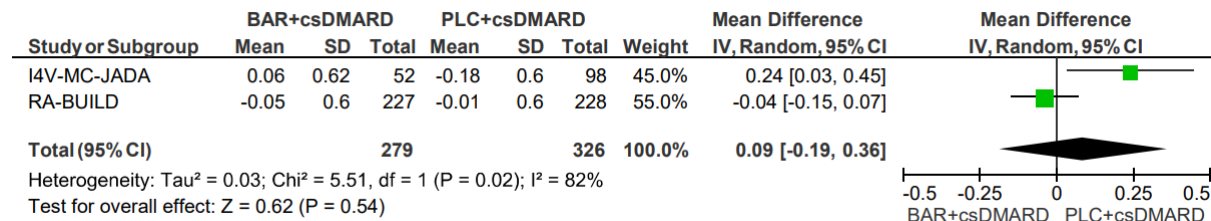
Rysunek 141.

Zmiana liczby neutrofilii względem wartości początkowej po 24 tygodniach (parametr MD)



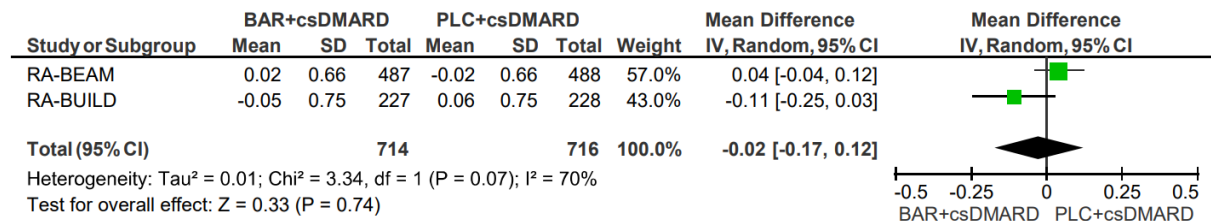
Rysunek 142.

Zmiana liczby limfocytów względem wartości początkowej po 12 tygodniach (parametr MD)



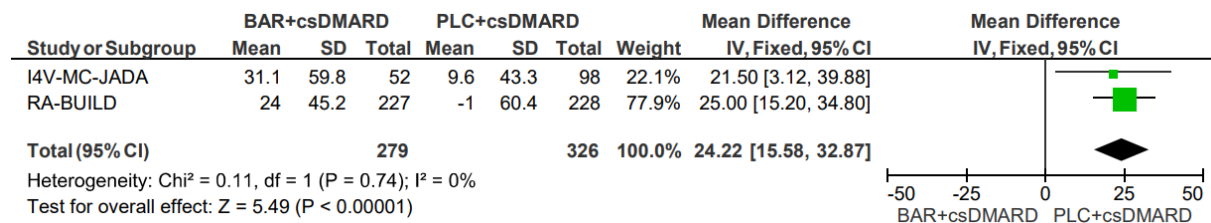
Rysunek 143.

Zmiana liczby limfocytów względem wartości początkowej po 24 tygodniach (parametr MD)



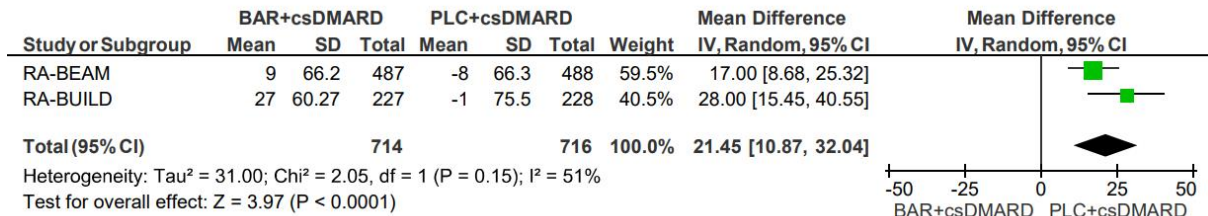
Rysunek 144.

Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej po 12 tygodniach (parametr MD)



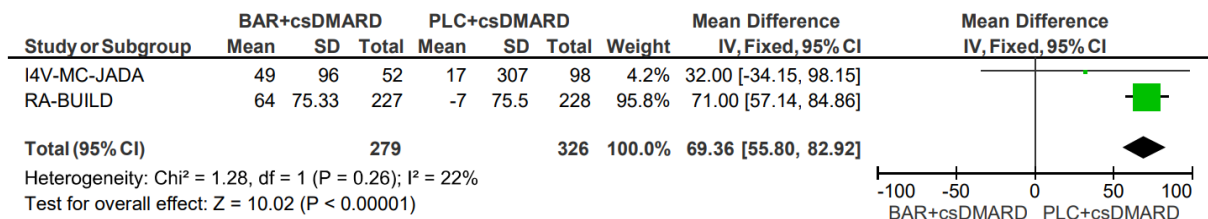
Rysunek 145.

Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej po 24 tygodniach (parametr MD)



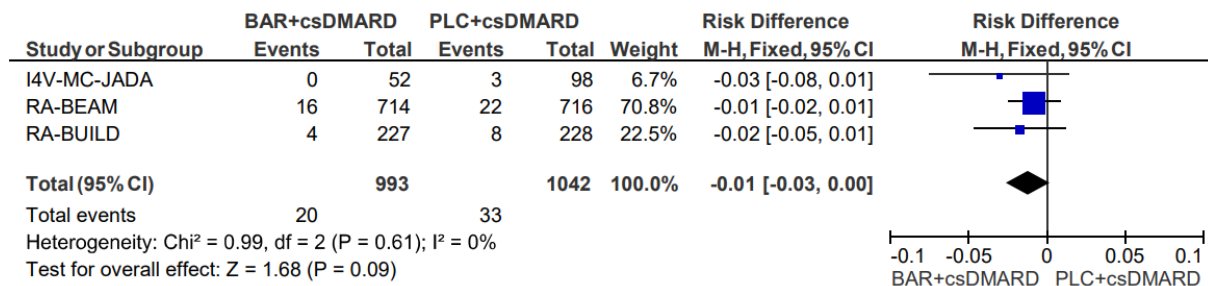
Rysunek 146.

Zmiana aktywności CPK względem wartości początkowych po 12 tygodniach (parametr MD)

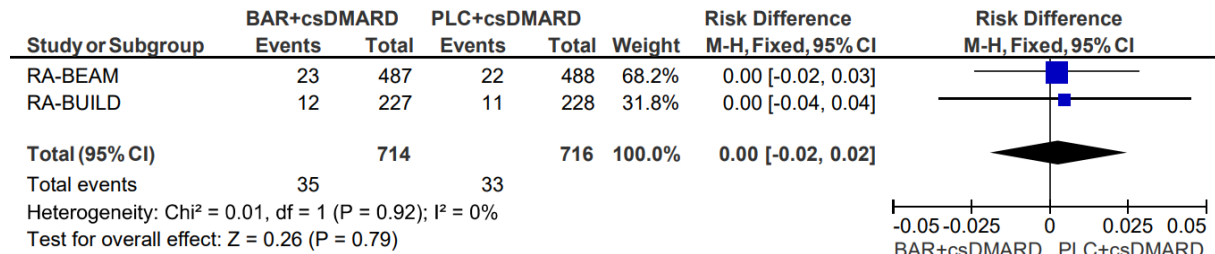


Rysunek 147.

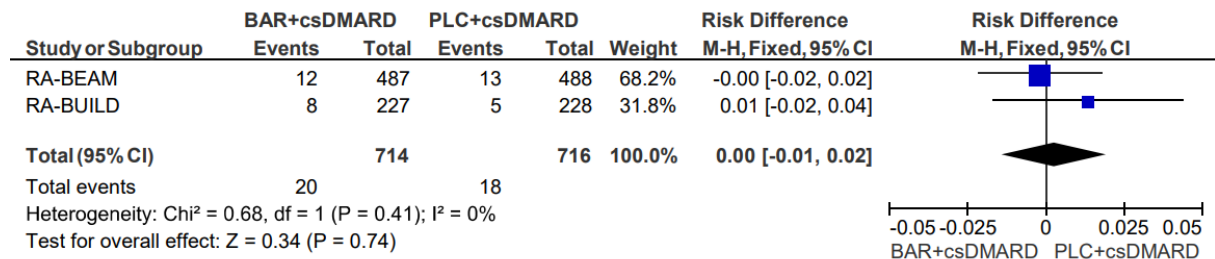
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem po 12 tygodniach (parametr RD)



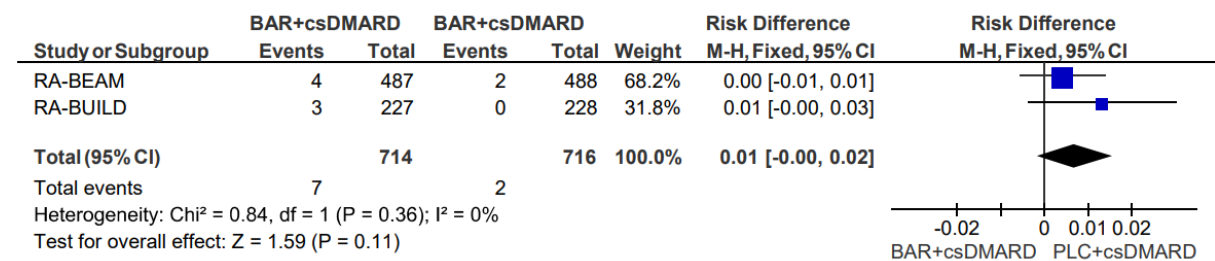
Rysunek 148.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem po 24 tygodniach (parametr RD)



Rysunek 149.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wg definicji zgodnej z protokołem badania ogółem po 24 tygodniach (parametr RD)

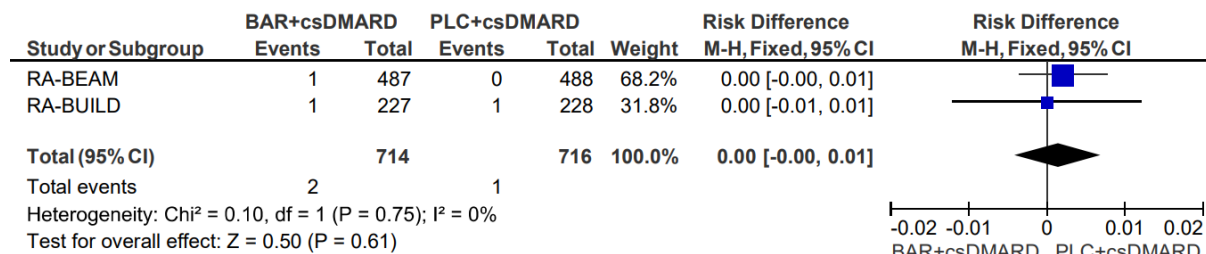


Rysunek 150.
Częstość występowania zakażenia wirusem Herpes zoster wg definicji zgodnej z protokołem badania (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)



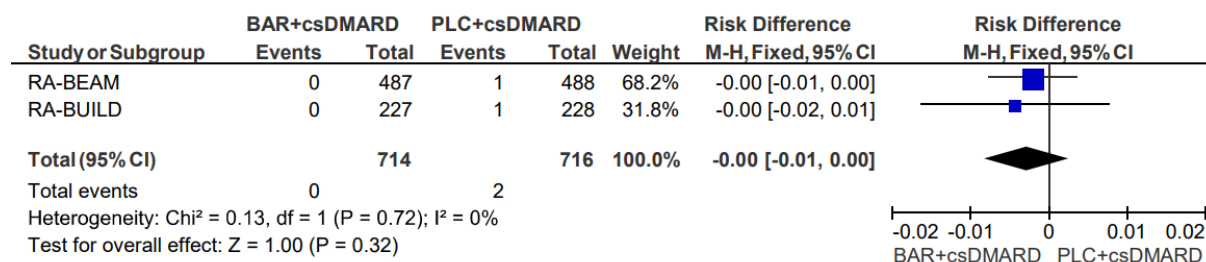
Rysunek 151.

Częstość występowania zapalenia płuc (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)



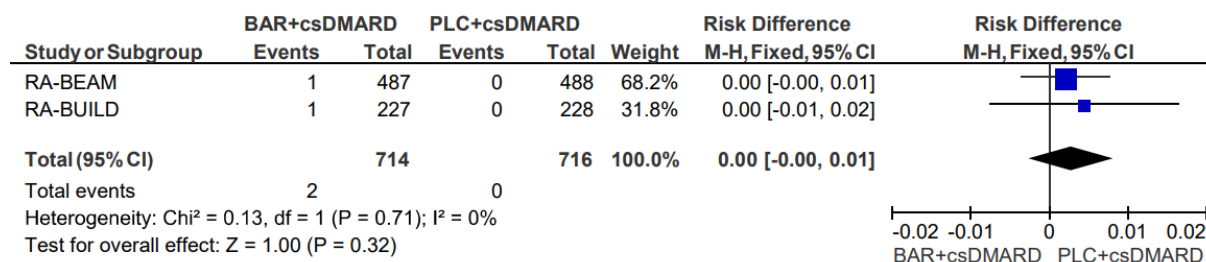
Rysunek 152.

Częstość występowania zakażenia dróg moczowych (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)



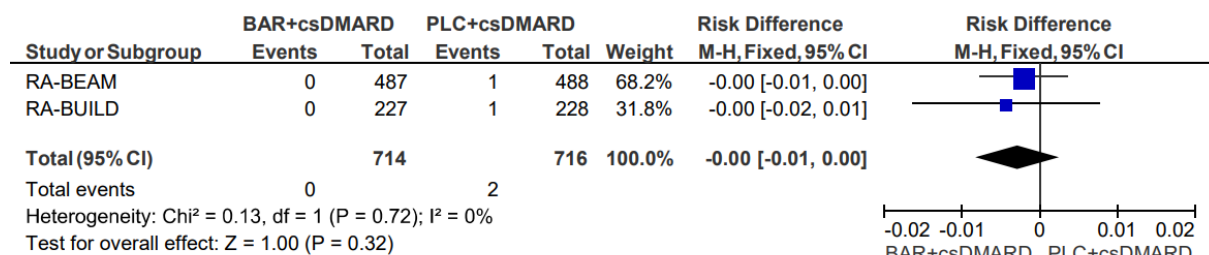
Rysunek 153.

Częstość występowania zakażenia dróg moczowych wg definicji zgodnej z protokołem badania (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)



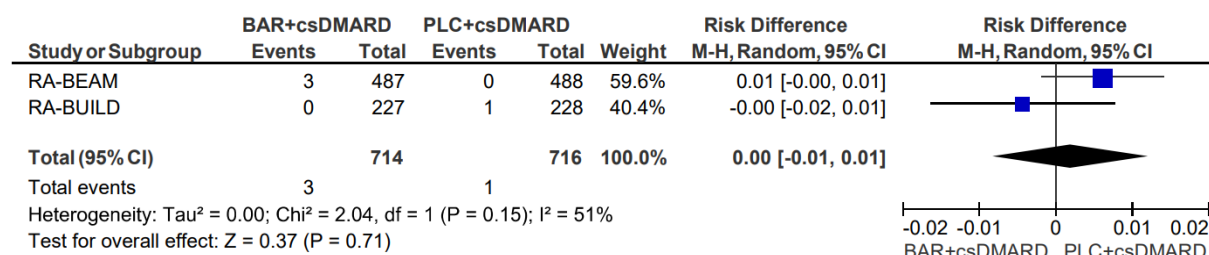
Rysunek 154.

Częstość występowania zapalenia oskrzeli (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)



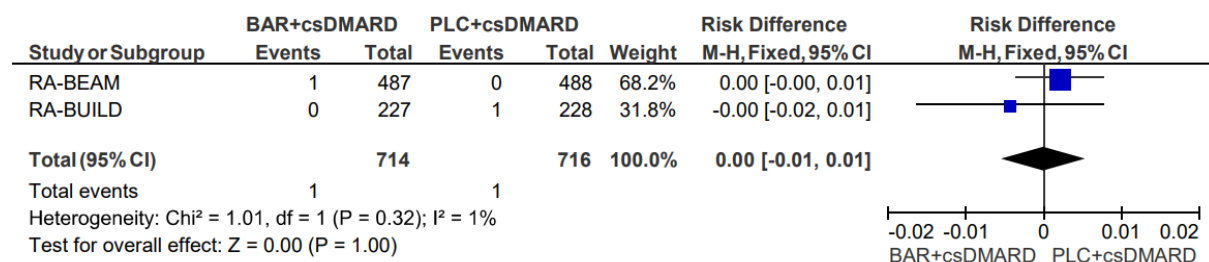
Rysunek 155.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego po 24 tygodniach (parametr RD)



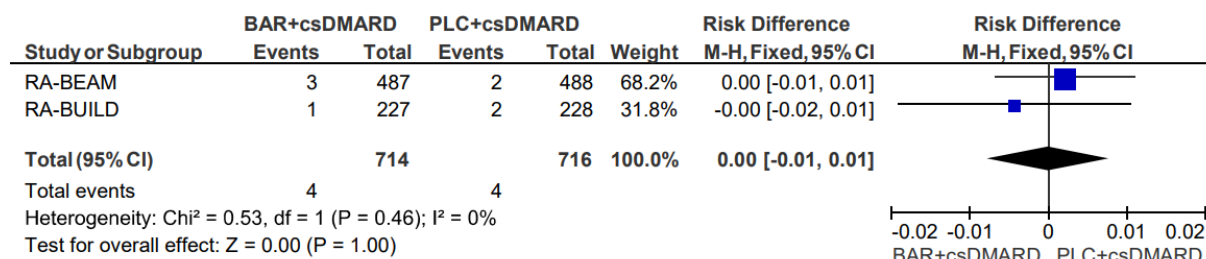
Rysunek 156.

Częstość występowania niedokrwistości (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)



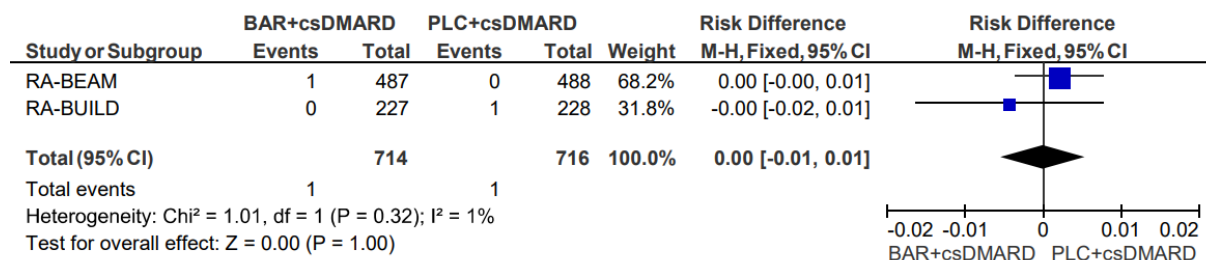
Rysunek 157.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca po 24 tygodniach (parametr RD)



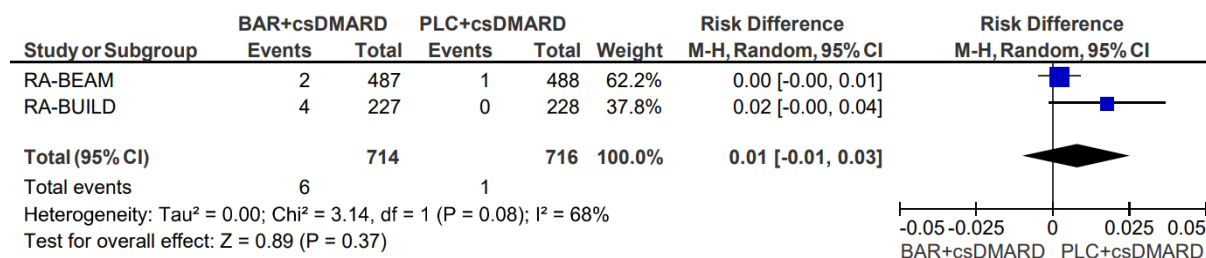
Rysunek 158.

Częstość występowania zawału mięśnia sercowego (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)



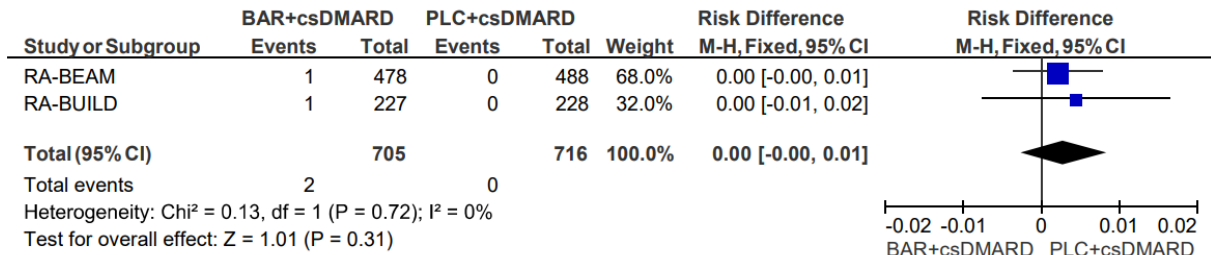
Rysunek 159.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia po 24 tygodniach (parametr RD)



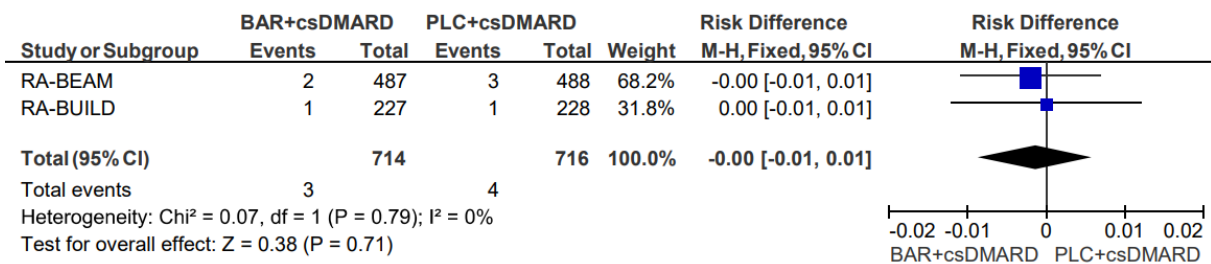
Rysunek 160.

Częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)



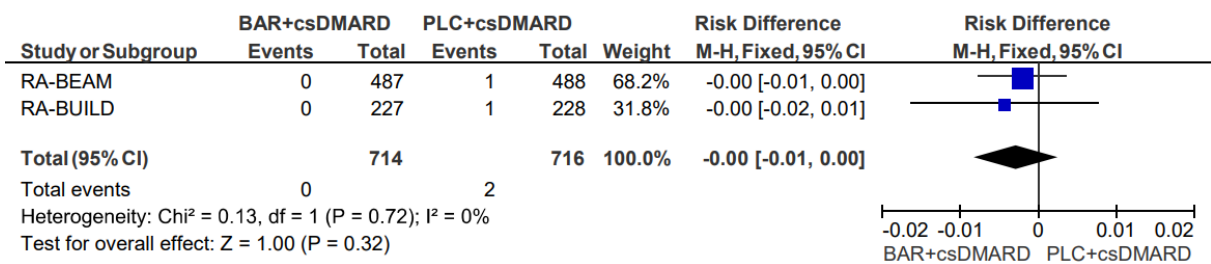
Rysunek 161.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit po 24 tygodniach (parametr RD)



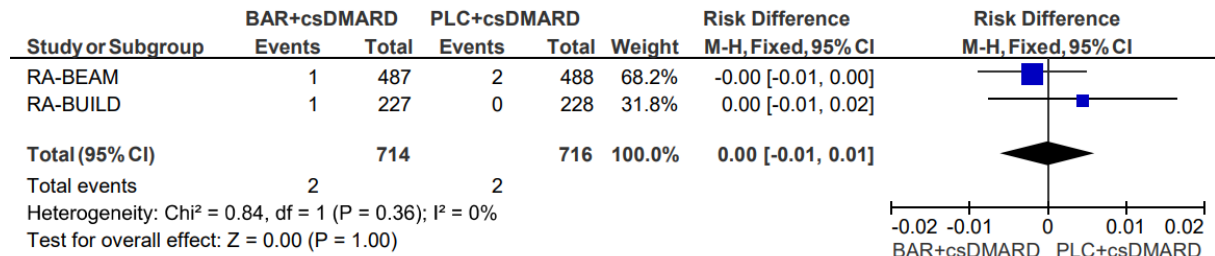
Rysunek 162.

Częstość występowania krwotoku z przewodu pokarmowego (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)



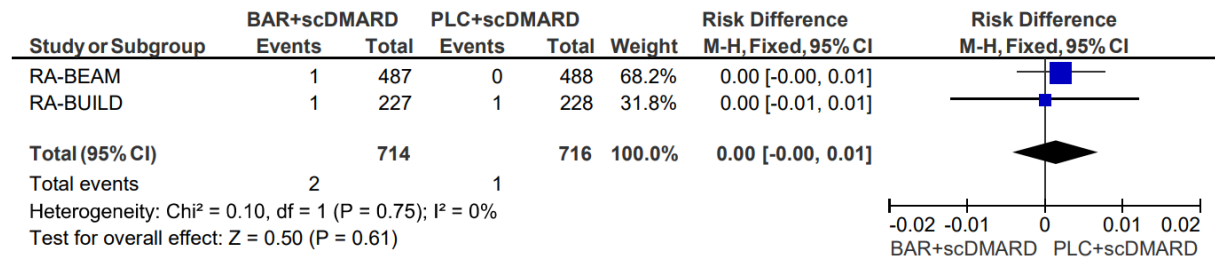
Rysunek 163.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych po 24 tygodniach (parametr RD)

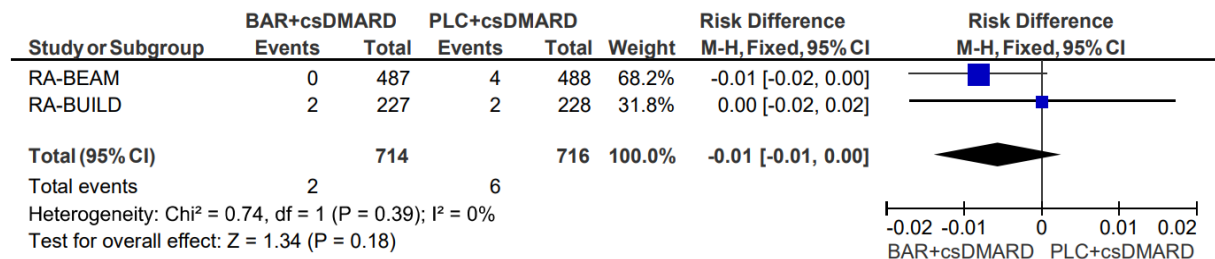


Rysunek 164.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej po 24 tygodniach (parametr RD)

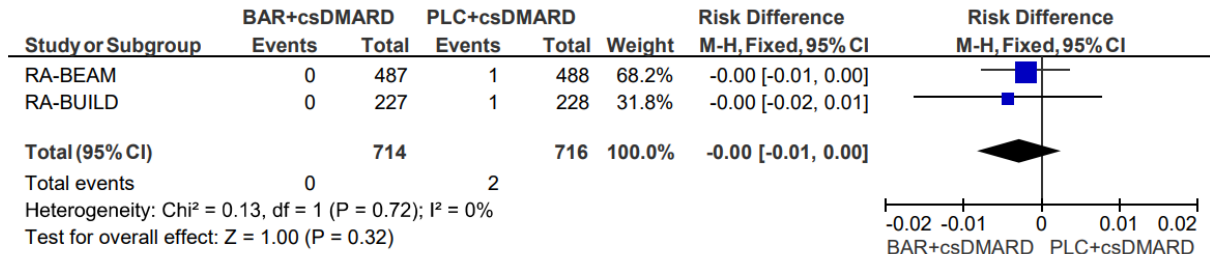


Rysunek 165. Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej po 24 tygodniach (parametr RD)



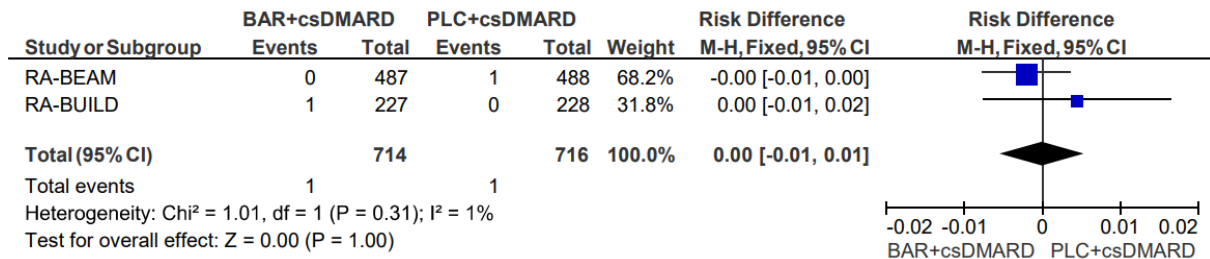
Rysunek 166.

Częstość występowania bólu pleców (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)



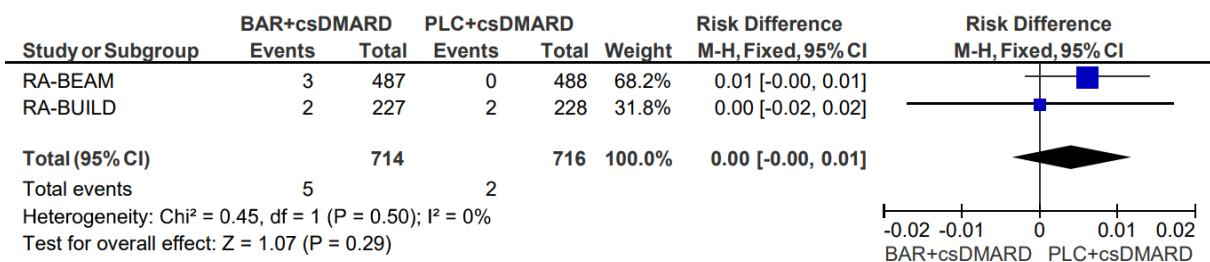
Rysunek 167.

Częstość występowania obniżonej liczby limfocytów (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)

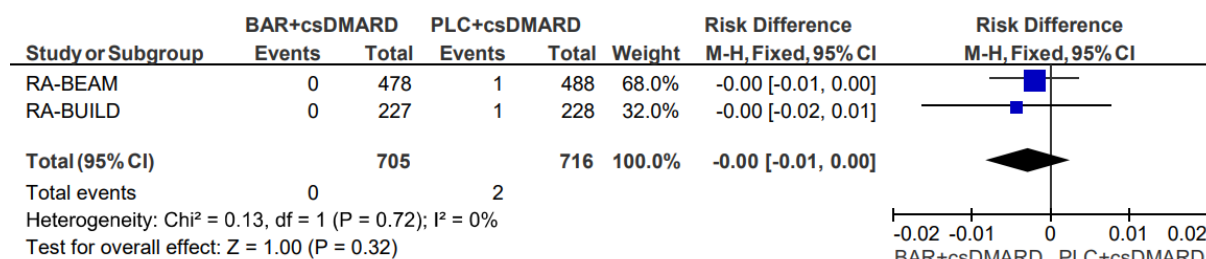


Rysunek 168.

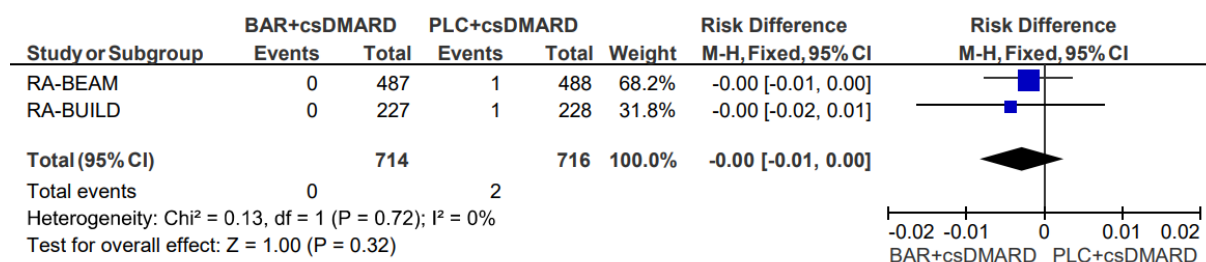
Częstość występowania ciężkich zaburzeń z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach po 24 tygodniach (parametr RD)



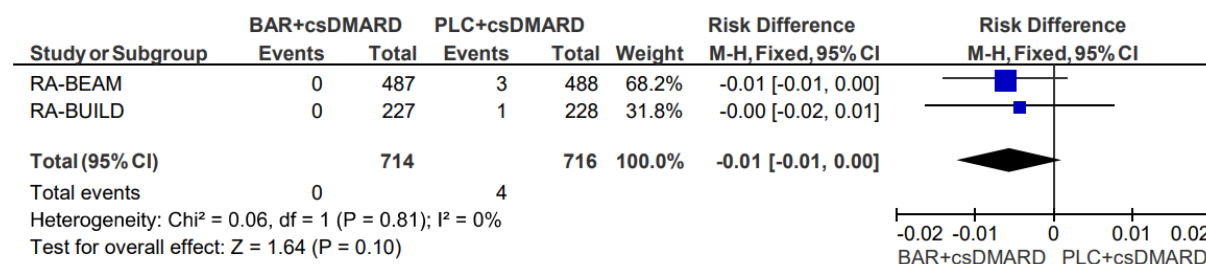
Rysunek 169.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych po 24 tygodniach (parametr RD)



Rysunek 170.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego po 24 tygodniach (parametr RD)



Rysunek 171.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych po 24 tygodniach (parametr RD)



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

Tabela 145

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health / EU Clinical Trials Register</i>							
<i>A Randomized, Controlled Pragmatic Phase 3b/4 Study of Baricitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis</i>	ClinicalTrials.gov: NCT04086745	Aktywna rekrutacja	Eli Lilly and Company	Eksperymentalne, randomizowane, z aktywną grupą kontrolną, otwarte, fazy IV	Porównanie bezpieczeństwa baricytynibu z inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF) w odniesieniu do żylnych zdarzeń zakrzepowozatorowych, podawanym chorym na RZS – badanie post-marketingowe	14 luty 2020 r.	31 grudzień 2024 r.
<i>A Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group, Phase 3b/4 Study of Baricitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis</i>	ClinicalTrials.gov: NCT03915964 EU Clinical Trials Register: 2018-003351-37	Aktywna, nie rekrutuje	Eli Lilly and Company	Eksperymentalne, randomizowane, z aktywną grupą kontrolną, otwarte, fazy IV	Porównanie bezpieczeństwa baricytynibu z inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF) w odniesieniu do żylnych zdarzeń zakrzepowozatorowych, podawanych chorym na RZS – badanie post-marketingowe	25 kwiecień 2019 r.	1 luty 2026 r.
<i>Evaluation of Bone Quality in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Baricitinib: Single Centre, Mode of</i>	ClinicalTrials.gov: NCT03701789	Aktywna, nie rekrutuje	University of Erlangen-Nürnberg Medical School	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy III	Ocena skuteczności baricytynibu (in-label) w odniesieniu do wolumetrycznej gęstości mineralnej kości u chorych	11 wrzesień 2018 r.	11 wrzesień 2020 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Action Study (BARE BONE)</i>					na RZS przez okres 52 tygodni.		
<i>Treatment of Inflammation Versus Hand Training to Prevent and Revert Neuropsychiatric Comorbidity in Patients With Rheumatoid Arthritis</i>	ClinicalTrials.gov: NCT04378621	Aktywna, nie rekrutuje	Vastra Gotaland Region	Eksperymentalne, nierandomizowane, z aktywną grupą kontrolną, otwarte	Określenie sposobu, w jaki RZS wpływa na struktury mózgu u chorych oraz czy leczenie przeciwzapalne ukierunkowane na TNF- α lub inhibitory JAK (w tym BAR) lub trening fizyczny rąk ma pozytywny wpływ na objawy neuropsychiatryczne i zmiany morfologiczne w mózgu spowodowane RZS	1 wrzesień 2020 r.	1 wrzesień 2025 r.
<i>A 3-arm, randomized, open-label, parallel active controlled, multicenter international study to compare the response of ultrasound-assessed synovitis to baricitinib, alone and combined with methotrexate versus etanercept in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. Searching for synovium predictors of response.</i>	EudraCT Number: 2018-004558-30	Trwające	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz	Eksperymentalne, trzyramienne, randomizowane, z aktywną grupą kontrolną, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte	Badanie <i>non-inferiority</i> dla odpowiedzi na leczenie BAR i BAR z MTX w porównaniu z etanerceptem z MTX u chorych z nie wystarczającą odpowiedzią na monoterapię MTX. Potwierdzenie nie mniejszej skuteczności, jeśli po 12 tygodniach w USG układu mięśniowo-szkieletowego minimum 80% zmian zapalnych błony maziowej stawów zostanie stwierdzonych w badanych grupach z BAR w porównaniu do Etanerceptu z MTX.	5 październik 2020 r.	Trwające, Ostatnia aktualizacja: 1 styczeń 2021 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 25 stycznia 2020 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 146.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	"arthritis rheumatoid" OR "rheumatoid arthritis" OR "arthritis deformans" OR "arthrosis deformans" OR "beauvais disease" OR "chronic polyarthritis" OR "progressive poly arthritis" OR "inflammatory arthritis" OR rheumarthrit OR "rheumatic arthritis" OR "rheumatic polyarthritis" OR "chronic articular rheumatism" OR "Still's disease" OR "secondary amyloidosis" OR "vasculitis"	183 139	384 440	17 977
#2	Olumiant OR baricitinib OR incb028050 OR "incb 028050" OR "incb-028050" OR incb28050 OR "incb 28050" OR "incb-28050" OR ly3009104 OR "ly 3009104" OR "ly-3009104"	450	1 630 ^{^^}	415
#3	#1 AND #2	244	920	283 [^]
#4	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	16 804 691	22 912 512 ^{^^^}	n/d
#5	#3 AND #4	191	808	n/d
#6	[embase]/lim	n/d	455	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (277), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 2, Cochrane Protocols 4, Cochrane answers 0

^{^^}dotatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^^}dotatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 18.12.2020 r.

Tabela 147.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – przegląd dla komparatorów (TOF, TCZ)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#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" OR "Still's disease" OR "secondary amyloidosis" OR "vasculitis"	182 535	301 438	17 977
#2	"tofacitinib" OR "xeljanz" OR "tasocitinib" OR "cp690550" OR "cp 690550" OR "cp 690 550" OR "CP 690,550" OR "CP-690550" OR "CP-690,550"	1 619	5 427 ^{^^}	828
#3	"Actemra" OR "actemra 200" OR "atlizumab" OR "r 1569" OR "r1569" OR "roactemra" OR "tocilizumab"	3 997	9 474 ^{^^}	1 228
#4	#2 OR #3	5 507	14 445	2 030
#5	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*	1 638 353	2 202 460 ^{^^^}	n/d
#6	#1 AND #4 AND #5	503	1 690	n/d
#7	#1 AND #4	n/d	n/d	1111 [^]
#8	[embase]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim)	n/d	194	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (1073)

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^^}dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 21.12.2020 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 148.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	baricitinib	73
	Olumiant	51
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(baricitinib OR Olumiant)	1

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(baricitinib OR Olumiant)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	baricitinib	63
	Olumiant	34
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(baricitinib OR Olumiant) AND "rheumatoid arthritis"	23
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(baricitinib OR Olumiant) AND "rheumatoid arthritis"	14
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Olumiant	0
	baricytynib	0

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 21.12.2020 r.

7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 149.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
CADTH CRR 2019	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Medline przez OVID EMBASE przez OVID PubMed Szara literatura (nieдостапna komercyjnie) zidentyfikowana na podstawie listy kontrolnej <i>Gray Matters</i> Inne dodatkowe materiały zidentyfikowane przez Google i inne wyszukiwarki internetowe Odniesienia bibliograficzne Informacje dotyczące niepublikowanych badań poprzez kontakt z producentem Inne informacje poprzez kontakt z ekspertami Data przeszukania baz: 11 luty 2019 r.	Ocena korzystnych i niekorzystnych skutków terapii BAR stosowanego w skojarzeniu z MTX w leczeniu dorosłych chorych na RZS w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, u których odpowiedź na jeden lub więcej DMARD jest niewystarczająca	Wykazano, że BAR w dawce 2 mg poprawił odpowiedź kliniczną ACR 20 po 12 tygodniach leczenia w populacji chorych na RZS, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na csDMARD lub inhibitory TNF. Stwierdzono statystycznie istotną poprawę HRQoL oraz aktywności choroby u chorych stosujących BAR, jednak kliniczne znaczenie tej poprawy pozostaje niejasne. Jest prawdopodobne, że korzystne działanie BAR nie różni się od TOF i bDMARD, co konsekwentnie wykazano w metaanalizach sieciowych. Ryzyko zakażeń o ciężkim stopniu nasilenia, nowotworów złośliwych, zdarzeń sercowo-naczyniowych, dyslipidemii oraz podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych nie wydaje się różnić między BAR, a PLC, jednak uwzględnione badania nie miały wystarczającej mocy, aby ich wyniki poddać ocenie. Zwrócono uwagę, że w badaniu BUILD odpowiedzi ACR 20 po 12 tygodniach przyjmowania BAR uzyskano u 66% chorych (40% w grupie PLC), odpowiedzi ACR 50 u 34% chorych stosujących BAR (13% w grupie PLC), a odpowiedzi ACR 70 u 18% chorych stosujących BAR (3% w grupie PLC). W żadnym z badań nie było wyraźnych zmian w odpowiedziach ACR 20 od 12. do 24. tygodnia; jednakże wystąpił liczbowy wzrost odpowiedzi ACR 50 i

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>ACR 70 od 12. do 24. tygodnia zarówno w grupie BAR, jak i PLC.</p> <p>Również w przypadku HAQ-DI zwrócono uwagę na wysoką częstość wystąpienia odpowiedzi w grupie PLC, co może utrudnić wykazanie klinicznie istotnej poprawy w grupie stosującej BAR. Kliniczne znaczenie poprawy aktywności choroby nie jest jasne.</p>
<p><i>Cantini 2020</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT:IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Medline EMBASE Scopus Web of Sciences Data przeszukania baz: 29 luty 2020 r.</p>	<p>Ocena ryzyka wystąpienia aktywnej gruźlicy u chorych otrzymujących inhibitory JAK</p>	<p>W ramach przeglądu odnaleziono 40 pełnotekstowych publikacji, dotyczących stosowania TOF, BAR, UPA lub filgotynibu u chorych na RZS. Aktywną gruźlicę stwierdzono u 79 (0,28%) spośród 28099 chorych otrzymujących TOF oraz u 10 (0,23%) spośród 4310 chorych otrzymujących BAR. Nie stwierdzono żadnego przypadku gruźlicy wśród chorych otrzymujących UPA (3437 chorych) lub filgotynib (1326 chorych).</p> <p>Wśród chorych otrzymujących TOF, 78 przypadków zaobserwowano w krajach z wysokim lub średnim wskaźnikiem zachorowania na gruźlicę. Mediana czasu od włączenia do badania do wystąpienia gruźlicy wyniosła 269 dni (9 miesięcy). Wśród chorych otrzymujących BAR, żaden z 10 przypadków nie został zaobserwowany w krajach z niskim wskaźnikiem zachorowania na gruźlicę.</p> <p>W przeglądzie potwierdzono wcześniejsze doniesienia dotyczące niskiej częstości występowania aktywnej gruźlicy, która u chorych stosujących inhibitory JAK nie przekracza 0,25%. Zwrócono uwagę, że niewielka liczba przypadków gruźlicy wśród chorych otrzymujących BAR oraz brak rozpoznania choroby u chorych stosujących UPA lub filgotynib, wynikać może z mniejszej populacji włączonej do badania, krótszego okresu obserwacji oraz niedostępności rozszerzonych, długoterminowych badań w porównaniu do TOF.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Autorzy wskazują także na alternatywny powód różnicy w częstości występowania gruźlicy, bowiem TOF, BAR i UPA cechuje zróżnicowany stopień modulacji cytokin zależnych od JAK2/TIK2. Aktywacja JAK2 reguluje mielopoezę i produkcję GM-CSF, które są kluczowe dla kontroli gruźlicy. Profil bezpieczeństwa inhibitorów JAK charakteryzuje się niskim ryzykiem wystąpienia aktywnej gruźlicy.
<i>Fakhouri 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Medline Medline In-Process EMBASE Biosciences Information Service Cochrane Library Cochrane Rejestr badań klinicznych w UE Data przeszukania baz: 1999-2017 Abstrakty konferencyjne EULAR, ACR oraz the British Society for Rheumatology Data przeszukania baz: 2013-2018	Ocena skuteczności BAR w dawce 4 mg w porównaniu z innymi tsDMARD lub bDMARD w skojarzeniu z MTX u chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i niewystarczającą odpowiedzią na MTX	Analizy przeprowadzono pod kątem oceny odpowiedzi ACR (poprawa o 20%, 50% i 70%) po 24 tygodniach. Wyniki wykazały, że wszystkie aktywne komparatory (bDMARD/tsDMARDs) w połączeniu z MTX były bardziej skuteczne niż PBO + MTX. Na podstawie metaanalizy sieciowej stwierdzono, że dla punktu końcowego ACR 20 terapia BAR 4 mg + MTX była skuteczniejsza w porównaniu do ADA + MTX (OR 1,33), ABA + MTX (OR 1,45), INF + MTX (OR 1,63) oraz RTX (OR 1,63). Nie stwierdzono różnic w ACR 50, natomiast w przypadku ACR 70, terapia BAR 4 mg + MTX była skuteczniejsza w porównaniu z ADA + MTX (OR 1,37), ABA + MTX (OR 1,86) oraz RTX + MTX (OR 2,26). Ponadto, analiza wrażliwości obejmująca dodatkowe RCT z udziałem do 20% chorych, którzy wcześniej stosowali leki biologiczne, wykazała, że BAR 4 mg + MTX jest skuteczniejszy niż TCZ + MTX w przypadku uzyskania odpowiedzi ACR20 (OR 1,44). Wyniki NMA sugerują, że BAR 4 mg + MTX jest skuteczną opcją leczenia w populacji chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX.
<i>Kerschbaumer 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB	MEDLINE EMBASE	Analiza najnowszych danych klinicznych od 2016 roku, w celu aktualizacji wytycznych EULAR,	Na podstawie wyników badania <i>RA-BUILD</i> stwierdzono skuteczność BAR w porównaniu z PLC u chorych po niepowodzeniu csDMARD lub MTX oraz u chorych we

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości	<p>Cochrane Controlled Trials Register</p> <p>Materiały konferencyjne: the American College of Rheumatology oraz European League Against Rheumatism</p> <p>Data przeszukania baz: 8.03.2019 r.</p>	dotyczących skuteczności terapii w leczeniu RZS	<p>wczesnym RZS w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.</p> <p>W badaniu <i>RA-BEAM</i> wykazano, że BAR+MTX jest lepszy od ADA+MTX pod względem klinicznym i funkcjonalnym. Jeśli chodzi o progresję strukturalną, ADA i BAR wykazały lepszą skuteczność w porównaniu z PLC. Różnice dotyczyły wyników leczenia zgłaszanych przez chorych i CRP, ale nie liczby obrzęków stawów.</p> <p>Do badania <i>RA-BEYOND</i> włączono chorych z czterech badań BAR, którzy przyjmowali dawkę 4 mg oraz którzy osiągnęli stabilny wskaźnik CDAI ≤ 10. Chorzy kontynuowali przyjmowanie BAR w dawce 4 mg lub otrzymali dawkę zmniejszoną do 2 mg. Pomimo redukcji dawki BAR u większości chorych nie zaobserwowano progresji choroby. Stwierdzono, że większość chorych kontynuujących pełną dawkę utrzymała niską aktywność choroby CDAI w porównaniu z tymi, którzy zmniejszyli dawkę. Odsetek chorych z utrzymaną niską aktywnością choroby w grupie BAR 4 mg i BAR 2 mg po 3, 6 i 12 miesiącach wyniosła odpowiednio 93% vs 83% ($p < 0,001$), 87% vs 75% ($p < 0,001$) oraz 80% vs 67% ($p < 0,01$). Ponadto, u chorych z CDAI $\leq 2,8$ w momencie randomizacji, niewielka liczba chorych utraciła stan remisji. Autorzy podkreślają również, że spośród chorych, którzy w badaniu <i>RA-BEYOND</i> doświadczyli zaostrzenia choroby po zmniejszeniu dawki, większość (66,7%) powróciła do stanu CDAI < 10 w ciągu 24 tygodni po zwiększeniu dawki do 4 mg. Z kolei, u 13 (81,3%) z 16 chorych, którzy nie odzyskali stanu CDAI < 10 po 24 tygodniach, poprawa nastąpiła w kolejnym punkcie czasowym.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Kerschbaumer 2020a	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości	Medline EMBASE Cochrane Library Data przeszukania baz: 12 marzec 2019 r. Abstrakty konferencyjne EULAR i ACR Data przeszukania baz: do 2018 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK w chorobach zapalnych o podłożu immunologicznym	<p>Potwierdzono, że inhibitory JAK cechują się lepszą skutecznością w porównaniu z PLC w różnych chorobach zapalnych o podłożu immunologicznym, w tym RZS, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Autorzy publikacji wskazują na skuteczność TOF w zmniejszaniu objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS, a także w hamowaniu progresji uszkodzeń radiologicznych. Zwrócono uwagę, że u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, częstość odpowiedzi w grupach stosujących TOF i ADA była podobna do terapii skojarzonej z MTX.</p> <p>Udowodniono skuteczność BAR w dawkach 2 mg i 4 mg stosowanego u chorych nieleczonych wcześniej csDMARD, u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX i csDMARD oraz u chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na terapię bDMARD, w porównaniu z PLC. Wykazano również, że u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, BAR jest skuteczniejszy w porównaniu z ADA. Zmniejszenie dawki BAR z 4 mg na 2 mg wiązało się ze zmniejszeniem liczby zakażeń o stopniu nasilenia innym niż ciężki.</p> <p>Dobrą skuteczność uzyskano także po zastosowaniu UPA, zarówno w monoterapii, jak i skojarzeniu z MTX, u chorych na RZS (nieleczonych MTX oraz z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, csDMARD, TNF i bDMARD) w porównaniu z PLC. W bezpośrednim porównaniu, wykazano ponadto uzyskanie statystycznie lepszych odpowiedzi w zakresie wyników klinicznych i funkcjonalnych przez chorych stosujących UPA+MTX w porównaniu do ADA+MTX.</p>
Lee 2020	Cook: 5/5	MEDLINE EMBASE	Ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu,	BAR+MTX oraz UPA+MTX wykazały znacznie wyższy wskaźnik odpowiedzi ACR20 niż ADA+MTX. Na podstawie

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	<p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Cochrane Controlled Trials Register</p> <p>Materiały konferencyjne: the American College of Rheumatology oraz European League Against Rheumatism</p> <p>Data przeszukania baz: sierpień 2019 r.</p>	<p>baricytynibu, upadacytynibu i filgotynibu w porównaniu z adalimumabem u chorych z aktywnym RZS i niewystarczającą odpowiedzią na MTX</p>	<p>analizy stwierdzono, że BAR+MTX uzyskał najwyższą wartość SUCRA (ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i> – powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu) dla osiągnięcia wskaźnika odpowiedzi ACR20. Oznacza to największe prawdopodobieństwo, że BAR będzie najbardziej skuteczną terapią w leczeniu chorych z aktywnym RZS pod względem tego punktu końcowego.</p> <p>BAR+MTX oraz UPA+MTX wykazały znacznie wyższy wskaźnik odpowiedzi ACR50 niż ADA+MTX. Ranking SUCRA wskazał, że UPA+MTX miał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem pod względem osiągnięcia wskaźnika odpowiedzi ACR50, drugi w kolejności był BAR+MTX.</p> <p>Dla wskaźnika odpowiedzi ACR70 uzyskano wyniki podobne do ACR50.</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa brano pod uwagę częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zakażenie wirusem VZV (półpasiec). Różnice między analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie, co sugeruje porównywalny profil bezpieczeństwa wśród TOF, BAR, UPA, ADA i filgotynibemu. W rankingu SUCRA, prawdopodobnie najbezpieczniejszym leczeniem, pod względem zakażenia półpaścem, było PLC+MTX, następnie filgotynib+MTX, ADA+MTX, UPA+MTX oraz BAR+MTX.</p>
<p>Lee 2020a</p>	<p>Cook: 5/5</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Medline</p> <p>EMBASE</p> <p>Cochrane Controlled Trials Register</p>	<p>Ocena względnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa tofacytynibu, baricytynibu, upadacytynibu, filgotynibu i peficytynibu stosowanych w monoterapii u chorych na RZS</p>	<p>TOF, BAR, UPA, filgotynib oraz peficytynib stosowane w monoterapii stanowią skuteczne interwencje w przypadku aktywnego RZS. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono występowanie różnic pomiędzy inhibitorami JAK w ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>Abstrakty konferencyjne EULAR i ACR</p> <p>Odniesienia bibliograficzne</p> <p>Data przeszukania baz: październik 2019 r.</p>		<p>W porównaniu z PLC, wszystkie pięć inhibitorów stosowanych w monoterapii wykazywało znacznie wyższy wskaźnik odpowiedzi ACR20. Prawdopodobieństwo rankingowe oparte na wyniku analizy SUCRA wykazało, że największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem pod względem osiągnięcia ACR 20 miał peficytynib 150 mg, a następnie peficytynib 100 mg, filgotynib 200 mg, filgotynib 100 mg, TOF 5 mg, UPA 15 mg, BAR 4 mg i placebo. Podobny rozkład uzyskano dla prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR 50 oraz ACR 70.</p> <p>W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, prawdopodobieństwo rankingowe oparte na SUCRA wskazywało, że najbezpieczniejszymi lekami były TOF 5 mg, peficytynib 100 mg, BAR 4 mg i PLC, a następnie filgotynib 100 mg, UPA 15 mg, peficytynib 100 mg i filgotynib 200 mg. Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane nie różniła się istotnie między inhibitorami JAK, z wyjątkiem TOF w dawce 5 mg i PLC.</p>
Lee 2020b	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Medline</p> <p>EMBASE</p> <p>Cochrane Controlled Trials Register</p> <p>Abstrakty konferencyjne EULAR i ACR</p> <p>Data przeszukania baz: listopad 2019 r.</p>	<p>Ocena względnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa TOF, BAR, UPA i filgotynibu u chorych na aktywną postać RZS z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARD</p>	<p>TOF, BAR, UPA, filgotynib stanowią skuteczne interwencje w przypadku aktywnego RZS u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARD. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono występowanie różnic pomiędzy inhibitorami JAK w ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa.</p> <p>TOF, BAR, UPA i filgotynib osiągnęły istotną odpowiedź ACR 20 w porównaniu z PLC. Prawdopodobieństwo rankingu oparte na wyniku analizy SUCRA wskazało, że najwyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia wskaźnika odpowiedzi ACR 20 miał UPA 15 mg, a następnie filgotynib 200 mg, BAR 4 mg, filgotynib 100 mg, TOF 5mg i PLC. Z kolei, największe prawdopodobieństwo osiągnięcia</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>wskaźnika odpowiedzi ACR 50 miał BAR w dawce 4 mg, a następnie filgotynib 200 mg, TOF 5 mg, UPA 15 mg, filgotynib 100 mg i PLC. Natomiast największe prawdopodobieństwo osiągnięcia wskaźnika odpowiedzi ACR 70, miał TOF 5 mg, a następnie BAR 4 mg filgotynibu 200 mg, filgotynib 100 mg, UPA 15 mg i PLC.</p> <p>Pod względem bezpieczeństwa oceniono częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zakażenia półpaścem. Różnice między grupami interwencyjnymi nie były istotne statystycznie.</p> <p>Prawdopodobieństwo rankingowe oparte na SUCRA wskazało, że pod względem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych najbezpieczniejszymi lekami były TOF 5 mg i PLC, a następnie filgotynib 200 mg, filgotynib 100 mg, BAR 4 mg i UPA 15 mg. Różnice między grupami interwencyjnymi nie były istotne statystycznie pod względem zakażenia półpaścem.</p>
<i>Olivera 2020</i>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>MEDLINE EMBASE</p> <p>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</p> <p>Materiały konferencyjne i bazy danych najważniejszych kongresów: European Crohn's and Colitis Organization, Digestive Disease Week and United European Gastroenterology Week, American College of Rheumatology Annual Meeting, American Academy</p>	<p>Ocena profilu bezpieczeństwa TOF, UPA, filgotynibu i BAR u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, łuszczycę lub zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa</p>	<p>Wśród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, ocenianych w przeglądzie, stwierdzono, że ryzyko zakażenia półpaścem było istotnie zwiększone u chorych otrzymujących inhibitory JAK w porównaniu z innymi terapiami i/lub placebo. Ponadto w analizie podgrup stwierdzono wyższe ryzyko względne (RR) półpaśca u chorych narażonych na TOF lub BAR w porównaniu z filgotynibem lub UPA. Chociaż jest to jedynie porównanie jakościowe, różnica ta może być związana z faktem, że zarówno filgotynib, jak i UPA są selektywnymi inhibitorami JAK1, podczas gdy TOF jest inhibitorem JAK1/JAK3, a BAR jest inhibitorem JAK1/JAK2.</p> <p>Ponadto, wyniki RCT baricytynibu w RZS wskazują na zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza przy dawce 4 mg na dobę. Opierając się na tym doniesieniu, FDA zatwierdziła BAR w Stanach</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		of Dermatology Annual Meeting Data przeszukania baz: 1.07.2019 r.		Zjednoczonych wyłącznie w dawce 2 mg dziennie we wskazaniu RZS.
<i>Pope 2020²³</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Medline przez OVID Medline In-Process przez OVID EMBASE przez OVID Cochrane przez OVID Rejestry badań klinicznych np. National Clinical Trial Data przeszukania baz: 1 kwiecień 2019 r.	Ocena skuteczności inhibitorów JAK zatwierdzonych w leczeniu RZS o nasileniu umiarkowanym do silnego u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na csDMARD	Na podstawie metaanalizy sieciowej dokonano porównania skuteczności zatwierdzonych inhibitorów JAK w przypadku umiarkowanego do ciężkiego RZS po 12 i 24 tygodniach. Wszystkie zatwierdzone inhibitory JAK były skuteczniejsze niż csDMARD z 95% prawdopodobieństwem. UPA w dawce 15 mg na dobę w monoterapii oraz w połączeniu z csDMARD wykazał wyższą częstość wystąpienia odpowiedzi ACR 20/50/70 i DAS28-CRP u chorych na RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na csDMARD w porównaniu z innymi inhibitorami JAK. Częstość odpowiedzi ACR 50 po 12 tygodniach terapii skojarzonej z csDMARD była najwyższa dla UPA 15 mg (mediana [95% CI]: 43,4% [33,4%, 54,5%]), a następnie TOF 5 mg (38,7% [28,6%, 49,8%]), BAR 2 mg (37,1% [25,0%, 50,6%]) oraz BAR 4 mg (36,7%, [27,2%, 47,0%]). Podobne wyniki zaobserwowano dla ACR 20 i ACR 70, a także w 24. tygodniu.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Najwyższy wskaźnik remisji klinicznej w 12. tygodniu stwierdzono w przypadku UPA (29,8% [16,9%, 47,0%]), a następnie TOF 5 mg (24,3%, [12,7%, 40,2%]), BAR 4 mg (22,8%, [11,8%, 37,5%]) i BAR 2 mg (20,1%, [8,6%, 37,4%]). Podobne wyniki zaobserwowano w 24. tygodniu.</p> <p>W przypadku monoterapii częstość odpowiedzi ACR 50 była wyższa dla UPA (38,5% [25,3%, 53,2%]) niż TOF (30,4% [18,3%, 45,5%]). Różnice w miarach skuteczności nie były istotne statystycznie między inhibitorami JAK.</p>
<i>Sepriano 2020</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IIB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>MEDLINE EMBASE Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Data przeszukania baz: 8.03.2019 r.</p>	<p>Analiza najnowszych danych klinicznych od 2016 roku, w celu aktualizacji wytycznych EULAR, dotyczących bezpieczeństwa terapii w leczeniu RZS</p>	<p>Na podstawie dziewięciu badań RCT stwierdzono, że częstość występowania półpaśca jest wyższa dla wszystkich inhibitorów JAK w porównaniu z PLC. Ryzyko zakażenia w związku ze stosowaniem inhibitora JAK odnotowano w trzech badaniach bezpośrednich. W dwóch badaniach ryzyko było niskie i porównywalne między TOF (1-2%) lub BAR (2%), a ADA (2%). Natomiast nieco większe ryzyko odnotowano w trzecim badaniu, porównującym BAR (2-3%) z MTX (1%), przy czym warto zauważyć, że w tym badaniu przypadki półpaśca występowały głównie u chorych z populacji japońskiej.</p> <p>Autorzy publikacji zwracają uwagę, że w przypadku stosowania inhibitorów JAK dane sugerują zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Dane te są zgodne z niedawną zbiorczą analizą zbiorczą badań klinicznych BAR, w którym żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występowała wyłącznie u chorych otrzymujących BAR w dawce 4 mg, ale nie BAR w dawce 2 mg lub placebo. Dodatkowe zdarzenia obserwowano u chorych leczonych BAR w dawce 2 i 4 mg po pierwszych 24 tygodniach ekspozycji.</p>
<i>Sung 2020</i>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny)</p>	<p>Medline</p>	<p>Ocena względnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa TOF,</p>	<p>TOF, BAR, UPA i filgotynib stanowią skuteczne interwencje w przypadku aktywnego RZS u chorych</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	<p>wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>EMBASE Cochrane Controlled Trials Register Abstrakty konferencyjne EULAR i ACR Data przeszukania baz: lipiec 2020 r</p>	<p>BAR, UPA i filgotynibu w porównaniu z MTX u chorych na RZS, nieleczonych uprzednio DMARD</p>	<p>nieleczonych uprzednio DMARD. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono występowanie różnic pomiędzy inhibitorami JAK w ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Prawdopodobieństwo rankingowe oparte na wynikach analizy SUCRA wykazało, że największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem pod względem osiągnięcia ACR 20 miał UPA 15 mg, a następnie BAR 4 mg, TOF 5 mg, filgotynib 200 mg i MTX. Terapia TOF, BAR, UPA i filgotynibem wiązała się z wystąpieniem znacząco wyższej odpowiedzi ACR 50 i ACR 70 w porównaniu z MTX. Największe prawdopodobieństwo osiągnięcia wskaźników odpowiedzi ACR 50 i ACR 70 miał TOF w dawce 5 mg, a następnie UPA 15 mg, BAR 4 mg, filgotynib 200 mg i MTX.</p> <p>W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, prawdopodobieństwo rankingowe oparte na SUCRA wskazywało, że najbezpieczniejszymi lekami były TOF 5 mg, BAR 4 mg i MTX, a następnie UPA 15 mg i filgotynib 200 mg. Różnice między inhibitorami nie były istotne statystycznie pod względem występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody na udział w badaniu z powodu AE.</p>
<p>Wang 2020</p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości</p>	<p>MEDLINE EMBASE Cochrane Library Data przeszukania baz: 11 grudzień 2019 r.</p>	<p>Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa różnych schematów dawkowania TOF, BAR i UPA, stosowanych w reumatoidalnym zapaleniu stawów</p>	<p>Na podstawie wyników metaanalizy stwierdzono, że terapia TOF i BAR nie wiązała się z istotnym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Autorzy publikacji zwracają uwagę, że stosowanie BAR i UPA było związane z występowaniem większej liczby zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PLC.</p> <p>Równocześnie częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (innych niż zakażenie półpaścem) była porównywalna z PLC.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Infekcje były ogólnie częstsze w przypadku TOF, BAR i UPA niż w przypadku PLC. Wśród leczonych grup stwierdzono istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia pólpaśca w przypadku BAR w porównaniu z PLC.</p> <p>Ze względu na ograniczenia, nie było możliwe określenie ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania TOF lub BAR, ponieważ we włączonych do metaanalizy badaniach nie zgłaszano zdarzeń zakrzepowych.</p>
<i>Bechman 2019</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości</p>	<p>MEDLINE EMBASE Cochrane Controlled Trials Register Data przeszukania baz: wrzesień 2017 r.</p>	<p>Ocena ryzyka wystąpienia ciężkiego oraz oportunistycznych zakażeń (w tym pólpaśca) u chorych na RZS otrzymujących inhibitory JAK</p>	<p>Badanie wykazało większe ryzyko wystąpienia pólpaśca podczas stosowania BAR niż PLC, chociaż pośrednie porównania między trzema lekami nie wykazały żadnej istotnej klinicznie różnicy w ryzyku.</p> <p>Najbardziej charakterystycznym powikłaniem spośród zakażeń spowodowanych inhibitorem JAK, był stan reaktywacji wirusa ospy wietrznej i pólpaśca (VZV).</p> <p>Częstość występowania pólpaśca podczas stosowania BAR była podobna dla fazy wydłużonej badań klinicznych oraz badań dla podwyższonej dawki (3,4 vs 3,2), co więcej wykazano istotnie zwiększone ryzyko pólpaśca podczas stosowania BAR w porównaniu z PLC. Ogółem dla inhibitorów JAK odsetek wyniósł około 3,23 na 100 pacjentolat i jest on wyższy niż obserwowany przy terapii anty-TNF oraz PLC, dla których odsetek wynosi odpowiednio 1,6 i 1,05. Równocześnie metaanaliza sieciowa nie potwierdziła, że różnice między analizowanymi lekami są klinicznie istotne.</p> <p>W badaniu nie wykazano istotnie zwiększonego ryzyka zakażeń o ciężkim stopniu nasilenia przy zastosowaniu dawki inhibitora JAK zgodnej z zaleceniami w porównaniu z PLC.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Choy 2019</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	MEDLINE EMBASE Bazy Cochrane Materiały konferencyjne Data przeszukania baz: 6 grudnia 2016 r.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa sarilumabu w dawce 200 mg i 150 mg podawanego podskórnym co 2 tygodnie stosowanego w skojarzeniu z csDMARDs w porównaniu z innymi csDMARD, bDMARD lub tsDMARD, u chorych na RZS.	Na podstawie metaanalizy sieciowej stwierdzono, że w populacji chorych leczonych uprzednio csDMARD i inhibitorami TNF- α sarilumab wykazał wyższą skuteczność w porównaniu z BAR w dawce 2 mg, TOF i certolizumabem w 24-tygodniowym mTSS oraz podobną skuteczność w porównaniu z BAR w dawce 4 mg, ADA, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem i TOC w odniesieniu do wszystkich innych wyników. W populacji chorych leczonych uprzednio inhibitorami TNF- α większą skuteczność obserwowano dla sarilumabu w porównaniu z BAR w przypadku ACR50 i DAS28 <2,6 oraz w porównaniu z abataceptem, golimumabem, tocilizumabem i rytuksymabem w przypadku DAS28 <2,6.
<i>Jegatheeswaran 2019</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IIB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	MEDLINE EMBASE Web of Science Cochrane library Data przeszukania baz: 16 stycznia 2019 r.	Porównanie korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem inhibitorów JAK we wskazaniu RZS w różnych populacjach, obejmujących chorych po terapii csDMARD oraz bDMARD \pm csDMARD	Skuteczność BAR u chorych na RZS o umiarkowanej do ciężkiej aktywności, u których odpowiedź na csDMARD była niewystarczająca, oceniono na podstawie wyników badania RA-BUILD. Wykazano skuteczność ze znacznie wyższymi wartościami ACR20, 50 i 70 osiągniętymi przy dawkach 2 i 4 mg w tygodniach 12 i 24. Istotnie większy odsetek chorych osiągnął również drugorzędowe punkty końcowe po obu dawkach, w tym niską aktywność choroby i remisję zgodnie z DAS28CRP <3,2 i <2,6 w tygodniach 12 i 24. W badaniu RA-BEACON stwierdzono, że BAR w dawce 4 mg był znacznie skuteczniejszy w porównaniu z placebo u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na biologiczne DMARD (inhibitory TNF), przy czym wyższy odsetek chorych spełniał ACR 20, DAS28CRP <3,2 i HAQ-DI po 12 tygodniach (wszystkie p <0,001). Kolejnym, analizowanym w przeglądzie badaniem było RA-BEGIN, w którym porównywano skuteczność BAR w monoterapii i w skojarzeniu z MTX w porównaniu z

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>monoterapią MTX, u chorych wcześniej nieleczonych csDMARD (lub z minimalną ekspozycją na csDMARD). Stwierdzono, że terapia BAR w monoterapii oraz w skojarzeniu z MTX nie tylko nie jest gorsza, ale także lepsza od monoterapii MTX po 24 tygodniach (p <0,01), ze znaczną poprawą aktywności choroby i wyników chorych. Poprawa nastąpiła już w 1 tygodniu i utrzymywała się do 52 tygodnia.</p> <p>Z kolei, w badaniu <i>RA-BEAM</i> BAR porównywano z ADA i PLC u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, którzy nie otrzymywali wcześniej leków biologicznych. ACR20 był znacząco wyższy w ramieniu BAR w porównaniu z PLC (70 vs 40%; p <0,001) w 12. tygodniu. Ponadto, stwierdzono, że BAR był zarówno nie gorszy z marginesem 12%, jak i lepszy od ADA (70 vs 61%; p = 0,01) w 12. tygodniu. Wyniki te utrzymywały się przez 52 tygodnie badania.</p> <p>W badaniach <i>RA-BEAM</i>, <i>BUILD</i> i <i>BEGIN</i> oceniano także progresję strukturalnego uszkodzenia stawów przy użyciu zmodyfikowanej skali van der Heijde Sharpa. Zmniejszenie progresji radiologicznej zaobserwowano w 24. tygodniu zarówno dla BAR, jak i dla ADA w porównaniu z PLC (<i>BEAM</i>), było statystycznie lepsze dla BAR+MTX w porównaniu z monoterapią MTX (<i>BEGIN</i>) oraz dla obu BAR 2 i 4 mg w porównaniu z PLC (<i>BUILD</i>).</p> <p>Wykazano, że maksymalna skuteczność BAR została osiągnięta przy dawce 4 mg.</p> <p>W ocenie profilu bezpieczeństwa autorzy wskazują, że najczęstsze AE obejmowały nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, podwyższony poziom cholesterolu LDL i trombocytozę. Zintegrowana analiza profilu bezpieczeństwa u 3492 chorych, którzy otrzymali BAR wykazała brak różnic w częstości zgonów, zdarzeń</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nowotworów złośliwych, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub ciężkich zakażeń po podaniu 4 mg w porównaniu z PLC lub 4 mg w porównaniu z 2 mg. Zwrócono uwagę, że ogólnie wyższe wskaźniki zakażeń występowały częściej w grupie BAR 4 mg w porównaniu z PLC, zwłaszcza w przypadku półpaśca. Innym zgłaszanym AE była zakrzepica żył głębokich / zator tętnicy płucnej. Nie zaobserwowano średniej zmiany stężenia hemoglobiny między PLC a BAR, ale zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby neutrofilii, niewielki wzrost liczby trombocytów oraz łagodne przemijające zapalenie transamininy i przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny, a także wzrost stężenia cholesterolu HDL i LDL (stosunek niezmienny).</p>
<p><i>Qiu 2019</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przeгляд o niskiej jakości</p>	<p>MEDLINE EMBASE Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Rejestr badań ClinicalTrials.gov Odniesienia bibliograficzne Data przeszukania baz: 1 październik 2018 r.</p>	<p>Dostarczenie danych na temat bezpieczeństwa klinicznego, w kontekście wpływu BAR na poziom lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) i lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.</p>	<p>Autorzy przeglądu wskazują, że leczenie BAR, niezależnie od dawki 2 mg i 4 mg, znacząco indukuje wzrost stężenia LDL-C i HDL-C u chorych na RZS w porównaniu z PLC, zarówno w 12., 24. i 52. tygodniu.</p> <p>Zwrócono także uwagę, że zwiększenie stężenia LDL-C i HDL-C wywołane przez BAR było silnie związane z dawką leczniczą, ale nie z czasem trwania leczenia.</p> <p>Stwierdzono, że nie było istotnych różnic w ryzyku sercowo-naczyniowym między grupami BAR i PLC w okresie obserwacji trwającym 52 tygodnie. Ponieważ jednak nie zidentyfikowano związku przyczynowego między zmienionym poziomem lipidów a ryzykiem sercowo-naczyniowym, nie można całkowicie wykluczyć tego problemu.</p> <p>W badaniu wykazano, że różne inhibitory JAK, z wyjątkiem peficytynibu, prowadzą do podwyższenia zarówno poziomów LDL-C, jak i HDL-C. Autorzy publikacji zwracają</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>uwagę, że RZS jest silnie związany ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, które trudno jest w pełni wyjaśnić tradycyjnymi czynnikami ryzyka. Co więcej, aktywny RZS powoduje spadek zarówno poziomów LDL-C, jak i HDL-C. Jest to tzw. „paradoks lipidowy”, powodujący zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe oraz spadek frakcji lipidowych.</p>
<i>Xie 2019</i>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny włączonych badań) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>MEDLINE przez PubMed EMBASE Cochrane Library Rejestr badań ClinicalTrials.gov FDA Current Index to Nursing and Allied Health Literature, American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism Data przeszukania baz: 13 październik 2018 r.</p>	<p>Ocena wpływu inhibitorów JAK na ryzyko sercowo-naczyniowe u dorosłych chorych na RZS</p>	<p>W oparciu o najlepsze dostępne dowody z randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzona metaanaliza wskazała, że inhibitory JAK nie mają istotnego wpływu na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowe u dorosłych chorych na RZS. Równocześnie, autorzy przeglądu wykazali, że terapia BAR ma związek ze zwiększonym ryzykiem wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, chociaż wynik nie był istotny statystycznie. Na podstawie subanalizy, stwierdzono, że zwiększone ryzyko było w dużej mierze spowodowane żylnymi chorobami zakrzepowo-zatorowymi, a nie poważnymi niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Równocześnie, autorzy zwracają uwagę, że w uwzględnionych w analizie badaniach klinicznych częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej była różna. Zdarzenia te wystąpiły u chorych otrzymujących BAR w dawce 4 mg i równocześnie u żadnego chorego w grupie otrzymującej BAR w dawce 2 mg. Biorąc pod uwagę częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych, wyniki sugerują, że znacznie bezpieczniejszą opcją terapeutyczną jest BAR w dawce 2mg.</p>
<i>Bae 2018</i>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p>	<p>MEDLINE EMBASE</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TOF i BAR u chorych na aktywne RZS, którzy wykazywali niewystarczającą</p>	<p>Wyniki metaanalizy sugerują, że TOF i BAR stosowane w skojarzeniu z MTX są najskuteczniejszymi metodami leczenia chorych na aktywne RZS, którzy wykazywali</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	<p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Cochrane Controlled Trials Register</p> <p>Odniesienia bibliograficzne The American College of Rheumatology oraz European League Against Rheumatism</p> <p>Data przeszukania baz: kwiecień 2018 r.</p>	<p>odpowiedź na DMARD, w tym MTX lub leki biologiczne</p>	<p>niewystarczającą odpowiedź na DMARD lub leki biologiczne.</p> <p>Autorzy publikacji zasugerowali, że istnieją różnice w skuteczności między inhibitorami JAK i ADA. Uzyskanie odpowiedzi ACR20 jest bardziej prawdopodobne przy stosowaniu TOF lub BAR, w skojarzeniu z MTX w porównaniu z ADA+MTX.</p> <p>Nie zaobserwowano istotnej różnicy w liczbie ciężkich zdarzeń niepożądanych między analizowanymi interwencjami, co sugeruje porównywalne bezpieczeństwo między różnymi schematami leczenia TOF i BAR oraz PLC.</p> <p>W przeglądzie przedstawiono wyniki metaanalizy, w której połączono dowody z bezpośrednich i pośrednich porównań w celu oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa BAR. Stwierdzono, że są one zgodne z wynikami poprzednich metaanaliz bezpośrednich porównań wskazujących, że leczenie TOF i BAR doprowadziło do statystycznie istotnej poprawy według kryteriów odpowiedzi (ACR20) w porównaniu z PLC.</p>
<p><i>Emery 2018</i></p>	<p>Cook: 5/5</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IIB</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>MEDLINE</p> <p>EMBASE</p> <p>Cochrane Library</p> <p>The American College of Rheumatology oraz European League Against Rheumatism</p> <p>Data przeszukiwania baz: 11 kwiecień 2017 r.</p>	<p>Ocena leków z grupy bDMARD i tsDMARD, w celu określenia najlepszej możliwej monoterapii w leczeniu RZS</p>	<p>W celu oceny skuteczności BAR stosowanego w monoterapii, w publikacji przeanalizowano wyniki badania RA-BEGIN z udziałem chorych nieleczonych uprzednio MTX (lub chorych, którzy otrzymali MTX przez mniej niż 3 tygodnie).</p> <p>Stwierdzono, znacznie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20/50/70 w grupie chorych otrzymujących BAR+MTX lub BAR w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej MTX ($P \leq 0,01$), natomiast wskaźniki ACR były podobne dla BAR+MTX i BAR w monoterapii.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Odsetek chorych z remisją DAS28 był istotnie wyższy w przypadku terapii skojarzonej BAR+MTX ($P \leq 0,01$) i monoterapii BAR ($P \leq 0,05$) niż w przypadku monoterapii MTX.</p> <p>Autorzy zwrócili uwagę, że zmiana całkowitego wyniku Sharpa w stosunku do wartości wyjściowych badania była istotnie wyższa niż w przypadku monoterapii MTX ($P \leq 0,05$) tylko dla terapii skojarzonej BAR+MTX, a nie dla BAR w monoterapii.</p> <p>Pod względem wystąpienia remisji DAS28, zasugerowano, że BAR i TCZ mogą być skuteczniejsze jako monoterapia, w porównaniu z ABA, ADA lub etanereceptem, jednak do potwierdzenia niezbędne jest przeprowadzenie badania bezpośrednio porównującego te leki.</p>
<i>Huang 2018</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>MEDLINE EMBASE Cochrane Library Rejestr badań ClinicalTrials.gov Data przeszukania baz: kwiecień 2018 r.</p>	<p>Porównanie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych obserwowanych u chorych na RZS leczonych BAR w dawce 4 mg lub 2 mg</p>	<p>Nie zaobserwowano istotnych różnic w zdarzeniach niepożądanych leku między BAR w dawce 2 mg i 4 mg po 12 tygodniach obserwacji. Jednak analiza ta wykazała, że ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było znacznie większe w przypadku BAR w dawce 4 mg w porównaniu z BAR w dawce 2 mg po 24 tygodniach obserwacji.</p> <p>Wszystkie działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zakażenia, nowotwory złośliwe i poważne zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń serca, były podobne zarówno dla BAR w dawce 2 mg, jak i BAR w dawce 4 mg.</p>
<i>Kunwar 2018</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA</p>	<p>MEDLINE przez PubMed EMBASE Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL)</p>	<p>Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa BAR stosowanego we wskazaniu RZS</p>	<p>Większość chorych otrzymujących BAR nie była uprzednio leczona żadnym bDMARD (z wyjątkiem jednego badania). W analizowanej populacji stwierdzono, że w uzyskiwaniu odpowiedzi ACR20/50/70 przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (w krótkim okresie obserwacji) BAR w</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Data przeszukania baz: 24 wrzesień 2017 r.		<p>dawce 2 mg i 4 mg jest lepszy niż PLC. Podobnie, znacznie większy odsetek chorych osiągnął remisję podczas leczenia BAR niż PLC. Porównanie pomiędzy dawkami 4 i 2 mg BAR nie wykazało różnic w miarach skuteczności.</p> <p>Profil bezpieczeństwa był podobny w grupach stosujących BAR i PLC z podobną liczbą ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zgonów, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, nowotworów złośliwych i częstości przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Odnotowano bardzo niewielką liczbę zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupach otrzymujących BAR i żadnego w grupie PLC. Stosowanie BAR wiązało się ze zmniejszeniem liczby neutrofilów i zwiększeniem stężenia kreatyniny, AlAT oraz cholesterolu LDL i HDL. Te zmiany były zgłaszane jako niewielkie i przemijające we wszystkich leczonych grupach. Ryzyko zakażenia półpaścem było zwiększone po podaniu BAR w dawce 4 mg w porównaniu z PLC, jednakże ci chorzy byli jednocześnie leczeni lekami z grupy DMARDs.</p>
<i>Bergrath 2017</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR: przegląd o bardzo niskiej jakości	MEDLINE EMBASE Cochrane Central Register of Controlled Trials Odniesienia bibliograficzne, materiały konferencyjne: the American College of Rheumatology oraz European League Against Rheumatism Data przeszukania baz: marzec 2015 r.	Porównanie skuteczności i tolerancji TOF w monoterapii i w połączeniu z DMARD z biologicznymi DMARD (bDMARD) i innymi nowymi DMARD, stosowanych w leczeniu II linii u chorych na RZS, o umiarkowanej do ciężkiej aktywności	Na podstawie dostępnych dowodów RCT stwierdzono, że TOF w monoterapii ma porównywalną skuteczność do obecnie dostępnych leków biologicznych stosowanych u chorych na RZS, u których odpowiedź na nie biologiczne DMARD była niewystarczająca, pod względem poprawy objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz sprawności fizycznej. Autorzy publikacji wykazali, że pod względem uzyskania odpowiedzi ACR 50 po 24 tygodniach TOF jest prawdopodobnie bardziej korzystny w porównaniu z BAR w dawce 2 mg stosowanym w skojarzeniu z DMARD. Wykazano prawdopodobnie korzystniejsze działanie TOF+DMARDs w porównaniu z etanerceptem + DMARDs,

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		2014 r. (materiały konferencyjne)		infliksymbem + DMARDs, BAR w dawce 2 mg + DMARDs.
<i>Chatzidionysiou 2017</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IIB Skala AMSTAR: przegląd o bardzo niskiej jakości	MEDLINE EMBASE Cochrane Library Data przeszukania baz: luty 2016 r. Odniesienia bibliograficzne, materiały konferencyjne: the American College of Rheumatology oraz European League Against Rheumatism (2013-2015).	Analiza najnowszych danych klinicznych od 2013 roku, w celu aktualizacji wytycznych EULAR, dotyczących terapii GKS, csDMARDs, tsDMARDs, w tym TOF i BAR u chorych na RZS.	W ramach przeglądu nie analizowano podgrupy chorych po niepowodzeniu terapii ≥ 2 lekami csDMARDs. Wnioski oparto na danych dla chorych po niepowodzeniu ≥ 1 lekiem csDMARDs. Wyniki badań <i>RA-BEAM</i> oraz <i>RA-BUILD</i> (w których uczestniczyło co najmniej 50% chorych po niepowodzeniu ≥ 2 leków csDMARDs) wskazują na wysoką skuteczność BAR w skojarzeniu z csDMARDs w leczeniu chorych po niepowodzeniu csDMARDs. Istotną statystycznie korzyść z terapii BAR w ocenie ACR20 po 12 tyg. stwierdzono względem PLC+csDMARDs (p-wartość $<0,001$) oraz względem ADA+MTX (p-wartość $<0,05$). Podobnie, na podstawie analizy wyników badań oceniających ACR20 po 12/24 tyg., w populacjach chorych uprzednio nieleczonych, jak również po niepowodzeniu terapii bDMARDs, wykazano znamienne statystycznie przewagę baricytynibu (z lub bez MTX) względem PLC+MTX oraz względem MTX (p-wartości <0.001). Stosowanie BAR wiązało się z ryzykiem redukcji poziomu hemoglobiny, jednakże ryzyko względne ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie w porównywanych grupach. <u>Jak wskazują autorzy przeglądu, badania dla BAR stanowiły źródła danych o niskim ryzyku błędu systematycznego.</u>
<i>Lee 2017</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności)	MEDLINE EMBASE Cochrane Controlled Trials Register	Ocena względnej efektywności oraz bezpieczeństwa terapii BAR w dawce 2 mg lub 4 mg u chorych na RZS.	W ramach przeglądu nie analizowano podgrupy chorych po niepowodzeniu terapii ≥ 2 lekami csDMARDs. Wnioski oparto na danych dla wszystkich

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	<p>badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Skala AMSTAR: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Materiały konferencyjne: the American College of Rheumatology oraz European League Against Rheumatism</p> <p>Data przeszukania baz: wrzesień 2016 r.</p>		<p>chorych, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia.</p> <p>Autorzy opracowania przeprowadzili metaanalizę sieciową dla BAR na podstawie danych pochodzących z włączonych badań. Badania te przeprowadzono na heterogenicznych populacjach.</p> <p>Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono istotną statystycznie przewagę BAR+csDMARDs oraz BAR względem PLC+csDMARDs w ocenie ACR20 (parametr OR wynosił odpowiednio: 3,13 (95% CI: 2,32; 4,33) oraz 3,00 (95% CI: 1,50; 6,24)).</p> <p>Ranking prawdopodobieństwa skuteczności porównywanych interwencji (ocena ACR20) wskazał na najwyższą skuteczność BAR 4 mg podawanego w skojarzeniu z csDMARDs, a w następnej kolejności BAR 4 mg w monoterapii, BAR 2 mg + csDMARDs, ADA+MTX, przy najniższej skuteczności PLC+csDMARDs.</p> <p>Najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa, na podstawie przeprowadzonej NMA w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia, stwierdzono przy terapii BAR 4mg w monoterapii, następnie PLC+csDMARDs, BAR 2 mg + csDMARDs, ADA+MTX. Najmniej korzystny profil bezpieczeństwa stwierdzono w ocenie BAR 4mg + csDMARDs. Jednakże ocena parametrów OR nie wykazała istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.</p>

7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 150. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 1

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja			
		CADTH CRR 2019	Cantini 2020	Fakhouri 2020	Kerschbaumer 2020a
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	NIE	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	NIE	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja			
		CADTH CRR 2019	Cantini 2020	Fakhouri 2020	Kerschbaumer 2020a
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	N/d	N/d	TAK	N/d
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)	N/d	N/d	TAK	N/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	N/d	N/d	TAK	N/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o niskiej jakości

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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 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

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

Tabela 151. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja			
		Lee 2020a	Lee 2020b	Pope 2020	Sung 2020
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	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
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	NIE	NIE	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	NIE	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	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	NIE	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja			
		Lee 2020a	Lee 2020b	Pope 2020	Sung 2020
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	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)	TAK	TAK	TAK	NIE
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	TAK	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	NIE	NIE	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

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 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

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

Tabela 152.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 3

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja			
		<i>Kerschbaumer 2020</i>	<i>Lee 2020</i>	<i>Olivera 2020</i>	<i>Sepriano 2020</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	NIE	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	NIE	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>	TAK	NIE	NIE	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja			
		<i>Kerschbaumer 2020</i>	<i>Lee 2020</i>	<i>Olivera 2020</i>	<i>Sepriano 2020</i>
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	N/d	TAK	TAK	N/d
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)	N/d	TAK	TAK	N/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	N/d	NIE	NIE	N/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Przegląd o niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

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 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

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

Tabela 153.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 4

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja			
		Wang 2020	Bechman 2019	Choy 2019	Jegatheeswaran 2019
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	NIE	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	NIE	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma metaanalizy)		Publikacja			
		Wang 2020	Bechman 2019	Choy 2019	Jegatheeswaran 2019
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	N/d
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	TAK	NIE	N/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	NIE	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	TAK	NIE	N/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Przegląd o niskiej jakości	Przegląd o niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

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 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

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

Tabela 154.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 5

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Qiu 2019	Xie 2019	Bae 2018	Emery 2018
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	NIE	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	NIE	NIE	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	NIE	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Qiu 2019	Xie 2019	Bae 2018	Emery 2018
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	N/d
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	TAK	TAK	N/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	NIE	NIE	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	TAK	TAK	N/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Przegląd o niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

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 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

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

Tabela 155.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 6

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		<i>Huang 2018</i>	<i>Kunwar 2018</i>	<i>Bergrath 2017</i>	<i>Chatzidionysiou 2017</i>	<i>Lee 2017</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	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
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		Huang 2018	Kunwar 2018	Bergrath 2017	Chatzidionysiou 2017	Lee 2017
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	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	TAK	N/d	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)	TAK	TAK	TAK	N/d	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	Częściowo tak	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	NIE	NIE	N/d	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		<i>Huang 2018</i>	<i>Kunwar 2018</i>	<i>Bergrath 2017</i>	<i>Chatzidionysiou 2017</i>	<i>Lee 2017</i>
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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

7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.7.1. Badanie I4V-MC-JADA

Badanie I4V-MC-JADA (Keystone 2015, Peterfy 2019)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, faza IIb, z grupą kontrolną;</p> <p>Badanie składało się z 3 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I etap podwójnie zaślepiony, trwający 12 tygodni, w którym chorych przydzielono do grupy otrzymującej, PLC lub BAR w dawce 1 mg, 2 mg, 4 mg lub 8 mg; • II etap podwójnie zaślepiony, będący kontynuacją I etapu, trwający 12 tygodni, w którym chorzy zrandomizowani w I etapie do grupy BAR 2 mg, BAR 4mg lub BAR 8 mg kontynuowali leczenie, natomiast chorych z grup PLC i BAR 1 mg, ponownie zrandomizowano do grupy otrzymującej BAR 2 mg 2 razy/dzień lub BAR 4 mg; • III etap obejmujący otwarte 2 letnie przedłużenie badania lub obserwację chorych po zakończeniu leczenia (do 28 dni); <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych przydzielono losowo w stosunku 2:1:1:1:1 odpowiednio do grup: PLC, BAR podawany w dawkach: 1 mg lub 2 mg lub 4 mg lub 8 mg na dobę. Po 12 tyg. przeprowadzono rerandomizację ze stratyfikacją względem zmniejszonej liczby bolesnych i obrzękniętych stawów w grupach PLC i BAR 1 mg do grup BAR podawanym w dawce 2 mg/2 razy na dobę i BAR 4 mg na dobę;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie w grupach BAR i PLC utracono 42 (14,0%) z 301 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>w I etapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie BAR 4 mg – utracono 2 (3,8%) z 52 chorych, po 1 (1,9%) chorym z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych i innych powodów; • w grupie BAR 1 mg – utracono 5 (10,2%) z 49 chorych, w tym po 2 (4,1%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i innych powodów, 1 (2,0%) z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych; • w grupie BAR 2 mg – utracono 1 (1,9%) z 52 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; • w grupie BAR 8 mg – utracono 1 (2,0%) z 50 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; • w grupie PLC – utracono 16 (16,3%) z 98 chorych, w tym 10 (10,2%) z innych powodów, 5 (5,1%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (1,0%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia; • <u>w II etapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie BAR 2 mg/2 razy dobę (chorzy po rerandomizacji, po uprzednim leczeniu PLC lub BAR 1mg) – utracono 4 (6,3%) z 63 chorych, w tym 3 (4,8%) z innych powodów, 1 (1,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; • w grupie BAR 2 mg (chorzy kontynuujący terapię) utracono 1 (2,0%) z 51 chorych z powodu braku skuteczności leczenia; • w grupie BAR 4 mg (chorzy po rerandomizacji, po uprzednim leczeniu PLC lub BAR 1mg) utracono 6 (9,5%) z 63 chorych z innych powodów; • w grupie BAR 4 mg (chorzy kontynuujący terapię) – utracono 2 (4,0%) z 50 chorych, po 1 (2,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i innych powodów; • w grupie BAR 8 mg (chorzy kontynuujący terapię) – utracono 4 (8,2%) z 49 chorych, w tym 3 (6,1%) z innych powodów i 1 (2,0%) z powodu braku skuteczności leczenia.

Badanie I4V-MC-JADA (Keystone 2015, Peterfy 2019)

Wyniki dla populacji ITT²⁴: tak, wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani i zastosowano u nich co najmniej 1 dawkę leku;

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

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Eli Lilly and Company;

Liczba ośrodków: 69 ośrodków z 9 państw (Chorwacja, Czechy, Indie, Polska, Meksyk, Rumunia, Stany Zjednoczone, Ukraina, Węgry);

Okres obserwacji: badanie obejmowało 3 etapy, z następującymi okresami obserwacji:

- I etap: 12. tyg.;
- II etap od 12. do 24. tyg.;
- III etap: otwarte 2 letnie przedłużenie badania lub około 28 dni – przedłużona obserwacja chorych;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej wynosił $p \leq 0,05$, chyba że wskazano inaczej;

Analizę pierwotną przeprowadzono przy użyciu jednostronnego testu na poziomie 0,10 z modelu regresji logistycznej obejmującego grupę leczoną (baricycynib lub placebo) i wyjściową wartość DAS28-CRP jako ciągłą zmienną towarzyszącą. Oszacowano, że wielkość próby wynosząca 45 chorych w grupie BAR i 90 chorych w grupie PLC zapewnia co najmniej 90% mocy do analizy pierwotnej (zakładając, że wskaźniki odpowiedzi ACR20 wynoszą 35% dla PLC i $\geq 55\%$ dla połączonej grupy BAR 4 mg i 8mg). Przeprowadzono analizę odsetka chorych z odpowiedziami ACR20, ACR50 i ACR70 uzyskanymi przez okres 12 tygodni przy użyciu testu Fishera dla każdej dawki porównanej z placebo. Za pomocą regresji logistycznej i analizy kowariancji analizowano poszczególne podstawowe składowe wskaźników ACR, oceny aktywności choroby na podstawie DAS28, oceny remisji klinicznej na podstawie CDAI i SDAI oraz czasu trwania porannej sztywności stawów. Do analizy wszystkich katégorycznych miar odpowiedzi zastosowano imputację danych chorych bez odpowiedzi na leczenie. Ostatnia obserwacja wchodziła w skład analizy ciągłych punktów końcowych. Porównania pierwotnych grup BAR 2, 4, 8 mg po 12 tygodniach przeprowadzono za pomocą statystyk zbiorczych.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority* dla porównania różnych dawek BAR z PLC.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie aktywnego RZS, trwającego co najmniej 6 miesięcy, ale nie dłużej niż 15 lat;
- aktywność choroby umiarkowana do wysokiej, definiowana jako obecność ≥ 8 bolesnych stawów z 68 ocenianych, ≥ 8 obrzękniętych stawów z 66 ocenianych, stężenie hsCRP wynoszące $>1,2 \times$ GGM ($\geq 3,6$ mg/l) oraz poziom OB wynoszący >28 mm/h;
- regularne stosowanie MTX trwające ≥ 12 tygodni z zastosowaniem stabilnej dawki 10-25 mg/tydzień przez co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania, jeśli nie występowały kliniczne wskazania do stosowania niższej dawki;
- niewystarczająca odpowiedź na leczenie MTX;
- jednoczesna terapia stabilną dawką hydroksychlorochiny (≤ 400 mg/dobę), sulfasalazyny (≤ 3000 mg/dobę), NLPZ i doustnymi kortykosteroidami (<10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu).

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsza terapia bDMARDs;
- przebyte lub współistniejące zakażenie, w tym aktywna lub utajona gruźlica;
- nieprawidłowe wyniki wybranych badań laboratoryjnych: GFR <50 ml/min, AspAT, AlAT $>3 \times$ GGN, bilirubina całkowita $\geq 1,5 \times$ GGN;
- przewlekła choroba wątroby w wywiadzie.

Dane demograficzne – wszyscy chorzy 0-12 tydzień

Parametr	Grupa badana BAR 4mg	Grupa kontrolna BAR 1mg	Grupa kontrolna BAR 2mg	Grupa kontrolna BAR 8mg	Grupa kontrolna PLC
----------	----------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	---------------------

²⁴ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Badanie I4V-MC-JADA (Keystone 2015, Peterfy 2019)						
Liczba chorych		52	49	52	50	98
Mężczyźni, n (%)		15 (28,8)	7 (14,3)	8 (15,4)	9 (18,0)	13 (13,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]		53 (10)	53 (11)	51 (13)	53 (11)	49 (12)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		5,3 (4,5)	5,5 (3,9)	5,5 (4,4)	6,6 (5,0)	5,4 (4,3)
Dodatni wynik testu na obecność ACPA (>5 EU/ml), n (%)		37 (71,2)	37 (75,5)	35 (67,3)	37 (74,0)	61 (62,2)
Dodatni wynik test na obecność RF (>14 IU/ml), n (%)		40 (76,9)	35 (71,4)	35 (67,3)	40 (80,0)	64 (65,3)
Dawka MTX stosowanego w czasie badania, średnia (SD) [mg/tydzień]^^^		16,3 (4,8)	18,2 (13,4)	14,9 (4,1)	15,7 (4,2)	16,3 (4,3)
Równoczesne stosowane csDMARD, n (%)	MTX	51 (98,1)	49 (100)	52 (100)	50 (100)	98 (100)
	Hydroksychlorochina	7 (13,5)	11 (22,4)	11 (21,2)	7 (14,0)	16 (16,3)
	Sulfasalazyna	9 (17,3)	4 (8,2)	7 (13,5)	9 (18,0)	14 (14,3)
Jednoczesne stosowanie prednizonu, n (%)***		20 (38,5)	21 (42,9)	27 (51,9)	29 (58,0)	51 (52,0)
Czas trwania porannej sztywności stawów, średnia (SD) [min]		103,9 (145,1)	91,4 (78,4)	73,1 (42,2)	95,8 (97,8)	101,7 (110,7)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) /68 ocenianych stawów		19,9 (12,7)	21,4 (10,9)	23,0 (12,6)	24,4 (13,8)	22,2 (12,1)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) /66 ocenianych stawów		14,8 (7,5)	15,2 (6,6)	17,0 (9,3)	16,1 (7,9)	15,8 (8,6)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) /28 ocenianych stawów		13,1 (6,4)	14,0 (5,5)	14,5 (6,4)	15,7 (6,2)	14,1 (6,2)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) /28 ocenianych stawów		11,2 (4,8)	11,9 (4,6)	12,1 (6,0)	11,6 (4,6)	11,8 (5,4)
Wynik wskaźnika HAQ-DI, średnia (SD)^		1,0 (0,6)	1,3 (0,7)	1,1 (0,7)	1,3 (0,7)	1,2 (0,7)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]**		11,4 (16,9)	11,2 (12,4)	12,0 (22,1)	14,3 (15,6)	14,0 (23,5)
Poziom OB, średnia (SD) [mm/godzinę]		35,4 (17,2)	38,2 (17,6)	36,5 (14,6)	43,3 (18,2)	39,9 (20,9)
Wynik w skali DAS28-CRP, średnia (SD)		5,3 (1,0)	5,5 (0,8)	5,4 (0,9)	5,8 (0,8)	5,5 (0,9)
Wynik w skali DAS28-OB, średnia (SD)		6,0 (0,9)	6,3 (0,8)	6,2 (0,8)	6,6 (0,8)	6,3 (0,8)

Badanie I4V-MC-JADA (Keystone 2015, Peterfy 2019)					
Wynik w skali CDAI, średnia (SD)	35,2 (12,2)	37,7 (10,6)	37,7 (12,2)	39,7 (12,0)	37,1 (12,3)
Wynik w skali SDAI, średnia (SD)	36,3 (12,2)	38,8 (10,8)	38,9 (12,2)	41,1 (12,1)	38,6 (12,5)
Dane demograficzne (publikacja Peterfy 2019)*					
Parametr	BAR 4 mg	BAR 1 mg	BAR 2mg	BAR 8mg	PLC
Liczba chorych	26	27	29	24	48
Mężczyźni, n (%)	10 (38,5)	3 (11,1)	4 (13,8)	3 (12,5)	8 (16,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	53 (9)	52 (12)	53 (13)	53 (10)	48 (14)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	5 (5)	5 (4)	6 (5)	6 (5)	5 (4)
Dodatni wynik testu na obecność ACPA, n (%)	19 (73,1)	17 (63,0)	17 (58,6)	11 (45,8)	30 (62,5)
Dodatni wynik test na obecność RF, n (%)	22 (84,6)	15 (55,6)	19 (65,5)	18 (75,0)	32 (66,7)
Dawka MTX stosowanego w czasie badania, średnia (SD) [mg/tydzień]	16 (5)	17 (4)	15 (4)	16 (4)	15 (4)
Jednoczesne stosowanie prednizonu, n (%)	13 (50,0)	15 (55,6)	18 (62,1)	14 (58,3)	26 (54,2)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) /68 ocenianych stawów	18 (12)	19 (9)	27 (14)	23 (10)	21 (10)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) /66 ocenianych stawów	14 (6)	15 (6)	18 (9)	16 (8)	14 (6)
Wynik w skali DAS28-CRP, średnia (SD)	5,1 (1,0)	5,4 (0,8)	5,6 (0,9)	5,7 (0,9)	5,5 (0,9)
Wynik wskaźnika HAQ-DI, średnia (SD)^	0,99 (0,61)	1,24 (0,70)	1,14 (0,68)	1,21 (0,61)	1,08 (0,64)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]**	14 (22)	12 (12)	15 (27)	14 (15)	20 (31)
Poziom OB, średnia (SD) [mm/godzinę]	35 (18)	33 (18)	32 (11)	40 (16)	40 (19)
Zapalenie błony maziowej, średnia (SD)	6,7 (4,8)	6,7 (5,2)	6,9 (5,6)	7,0 (5,0)	7,3 (5,8)
Zapalenie kości, średnia (SD)	8,0 (11,3)	6,9 (8,0)	6,4 (8,3)	4,9 (5,2)	6,5 (9,3)

Badanie I4V-MC-JADA (Keystone 2015, Peterfy 2019)					
Zapalenie mieszane, średnia (SD)	28,2 (23,3)	27,1 (20,3)	27,1 (22,7)	25,9 (17,5)	28,4 (22,8)
Nadżerka kości, średnia (SD)	11,7 (8,4)	12,8 (10,0)	15,1 (15,8)	11,9 (11,5)	11,2 (8,4)
Utrata chrząstki, średnia (SD)	8,5 (11,6)	11,2 (16,5)	13,1 (18,9)	9,1 (12,2)	10,3 (12,6)
Całkowite uszkodzenie stawów, średnia (SD)	32,9 (35,7)	40,7 (48,7)	48,0 (61,8)	34,6 (41,3)	37,0 (38,2)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: baricytynib p.o. w dawce 4 mg/dobę.</p> <p>Interwencja kontrolna (BAR): baricytynib p.o. w dawce 1 mg, 2 mg lub 8 mg raz/dobę.</p> <p>Interwencja kontrolna (PLC): placebo p.o. raz/dobę. W 12. tygodniu terapia chorych otrzymujących PLC została zmieniona na baricytynib p.o. w dawce 2 mg 2 razy/dobę oraz 4 mg raz/dobę.</p> <p>Leczenie wspomagające: u chorych dopuszczalne było stosowanie stabilnych dawek leków z grupy csDMARDs, NLPZ, leków przeciwbólowych lub kortykosteroidów (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu).</p> <p>Chorzy byli poddani regularnym badaniom laboratoryjnym, ocenie parametrów życiowych i badaniom fizykalnym na regularnych wizytach kontrolnych.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ częstość występowania remisji aktywności choroby; ⊗ częstość występowania niskiej aktywności chorych; ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów ACR; ⊗ ocena zmiany wskaźników ostrej fazy; ⊗ ocena aktywności choroby w skali VAS; ⊗ ocena uszkodzenia stawów na podstawie MRI; ⊗ ocena natężenia bólu w skali VAS; ⊗ częstość występowania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg HAQ-DI; ⊗ ocena obrzęknięcia i bolesności stawów; ⊗ ocena porannej sztywności stawów; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe oceniane dla innej dawki niż BAR 4 mg; ⊗ punkty końcowe, na podstawie których możliwe było przedstawienie porównania BAR vs PLC; ⊗ pozostałe punkty końcowe inne niż wymienione jako uwzględnione. 					

*liczba chorych n została obliczona samodzielnie na podstawie podanych przez autorów publikacji odsetków

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

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

^wynik w skali HAQ-DI mogą wynosić od 0 do 3 pkt, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność

7.7.2. Badanie RA-BEAM

Badanie RA-BEAM (publikacje Keystone 2017, Taylor 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Fautrel 2019, Michaud 2019)

METODYKA

Badanie RA-BEAM (publikacje *Keystone 2017, Taylor 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Fautrel 2019, Michaud 2019*)

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, z grupą kontrolną;

Badanie składało się z 3 etapów:

- **I etap podwójnie zaślepiony: BAR+MTX vs ADA+MTX vs PLC+MTX (do 24. tyg.);**
- **II etap podwójnie zaślepiony: BAR+MTX vs ADA+MTX (do 52. tyg.) – chorym z grupy PLC+MTX w 24. tygodniu zamieniono leczenie na BAR+MTX w sposób zaślepiony;**
- **III etap: otwarte przedłużenie badania obejmujące obserwację chorych po zakończeniu leczenia (do 28 dni);**

(Z uwagi na kryterium interwencji i komparatora, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych pierwotnie zrandomizowanych do terapii BAR+MTX oraz PLC+MTX.);

Opis metody randomizacji: tak, randomizację prowadzono z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej ze stratyfikacją względem dwóch czynników: regionu geograficznego i obecności nadżerek stawowych (1-2 nadżerki stawowe wraz z dodatnim wynikiem na obecność RF²⁵ lub ACPA²⁶ vs ≥ 3 nadżerki stawowe)*. Chorych przydzielono losowo w stosunku 3:3:2 do grup: PLC, BAR podawany *per os* w dawce 4 mg/dobę lub ADA podawany s.c. w dawce 40 mg/2 tygodnie, zaplanowane leczenie stosowano dodatkowo do trwających terapii wspomagających (w tym MTX);

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, każdemu choremu przydzielono opakowania BAR/PLC oraz strzykawki zawierające maskowany produkt badany ADA/PLC, przy użyciu systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej. Od drugiej wizyty (tydzień 0.) każdy chory otrzymywał maskowany produkt badany (BAR w dawce 4 mg lub PLC w postaci tabletek podawanych doustnie raz dziennie oraz ADA w dawce 40 mg lub PLC podawane w postaci iniekcji s.c. raz na dwa tygodnie). BAR w dawce 4 mg był podawany do 15. wizyty (52. tygodnia), a stosowane co dwa tygodnie zastrzyki ADA/PLC do 50. tygodnia badania. Tabletki PLC były podawane do 11. wizyty (24. tygodnia), następnie wszyscy chorzy z grupy PLC zostali przydzieleni do terapii BAR*;

Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie w grupach BAR, ADA i PLC utracono 186 (14,2%) z 1307 zrandomizowanych chorych (2 chorych zostało zrandomizowanych, ale nie otrzymało leczenia), w tym:

- w grupie BAR – utracono 60 (12,3%) z 487 chorych: 38 (7,8%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 11 (2,3%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 (0,8%) utracono z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,4%) z powodu decyzji sponsora, 2 (0,4%) z powodu zgonu, oraz po 1 (0,2%) chorym z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, z powodu decyzji lekarza i z powodu utraty z okresu obserwacji;
- w grupie ADA – utracono 44 (13,3%) z 330 chorych: 15 (4,5%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 22 (6,7%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 (1,2%) utracono z powodu braku skuteczności leczenia oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu zgonu, niespełnienia kryteriów włączenia i z powodu utraty z okresu obserwacji;
- w grupie PLC – utracono 82 (16,8%) z 488 chorych: 33 (6,8%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 21 (4,3%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 19 (3,9%) utracono z powodu braku skuteczności leczenia, 5 (1,0%) z powodu decyzji sponsora, 2 (0,4%) z powodu zgonu i 1 (0,2%) z powodu decyzji lekarza;

Wyniki dla populacji ITT²⁷: nie, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, których poddano randomizacji oraz którym podano co najmniej 1 dawkę leku – zmodyfikowana populacja mITT (ang. *modified ITT*);

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

- analiza NRI²⁸: chorych klasyfikowano jako nieodpowiadających na leczenie – dla zmiennych dychotomicznych dotyczących oceny skuteczności;
- analiza mLOCF – zmodyfikowana metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji – dla danych ciągłych dotyczących oceny skuteczności;

²⁵ ang. *rheumatoid factor* – czynnik reumatoidalny

²⁶ ang. *anti-citrullinated protein antibodies* – przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi

²⁷ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

²⁸ ang. *non-responder imputation* – klasyfikacja do grupy braku odpowiedzi

Badanie RA-BEAM (publikacje *Keystone 2017, Taylor 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Fautrel 2019, Michaud 2019*)

- analiza mBOCF – zmodyfikowana metoda ekstrapolacji danych początkowych – dla danych ciągłych dotyczących oceny HAQ-DI oraz DAS28 (główne punkty końcowe) w przypadku chorych, którzy przerwali terapię z uwagi na wystąpienie zdarzeń niepożądanych;
- analiza metodą ekstrapolacji liniowej danych początkowych oraz ostatnich dostępnych danych przed zastosowaniem terapii ratunkowej lub zmiany leczenia – dla danych ciągłych dotyczących oceny radiograficznej w 24. lub 52. tyg.

W przypadku oceny wg skali WPAI-RA po zastosowaniu terapii ratunkowej lub w przypadku przerwania leczenia dane były cenzurowane bez stosowania imputacji [Keystone 2017].

Dane dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z przypisaniem chorych do grup do chwili zastosowania terapii ratunkowej lub zmiany leczenia lub ukończenia okresu leczenia.

Skala Jadad: 5/5;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Eli Lilly oraz Incyte;

Liczba ośrodków: 281 (26 państw);

Okres obserwacji:

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

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej wynosił $p \leq 0,05$, chyba że wskazano inaczej;

Podejście do testowania hipotezy:

- analiza testowania wielu hipotez metodą korekty Bonferroni'ego – w badaniu przeprowadzono dwie oceny BAR względem ADA: analiza *non-inferiority* w kontekście pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności ACR20 w 12 tyg. oraz analiza *superiority* w odniesieniu do DAS28-CRP. Podejście *non-inferiority* zostało spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy w ocenie ACR20 wynosiła powyżej -12%. Zgodnie z założeniem planu dotyczącego porównań wielokrotnych, z uwagi na wykazanie podejścia *non-inferiority* BAR względem ADA, zastosowano również podejście *superiority*);
- *superiority* dla porównania BAR z PLC.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie aktywnego RZS (≥ 6 tkliwych stawów z 68 ocenianych, ≥ 6 obrzękniętych stawów z 66 ocenianych oraz stężenie hsCRP ≥ 6 mg/l);
- ≥ 3 nadżerki stawowe (rozpoznanie w oparciu o wyniki badania radiograficznego dłoni, nadgarstka i stopy ocenianego centralnie) lub ≥ 1 nadżerka stawowa wraz z dodatnim wynikiem na obecność RF lub ACPA;
- niewystarczająca odpowiedź na leczenie MTX (≥ 12 tygodni przed randomizacją do badania, w tym ≥ 8 tygodni z zastosowaniem stabilnej dawki 15-25 mg/tydzień, jeśli nie występowały kliniczne wskazania do stosowania niższej dawki).

Kryteria wykluczenia:

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

Dane demograficzne – wszyscy chorzy

Parametr	Grupa badana (BAR+MTX)	Grupa kontrolna (ADA+MTX)	Grupa kontrolna (PLC+MTX)
Liczba chorych	487	330	488
Mężczyźni, n (%)	112 (23,0)	79 (23,9)	106 (21,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	54 (2)	53 (12)	53 (2)

Badanie RA-BEAM (publikacje <i>Keystone 2017, Taylor 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Fautrel 2019, Michaud 2019</i>)				
Region geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone i Kanada	40 (8,2)	26 (7,9)	39 (8,0)
	Europa Wschodnia	85 (17,5)	58 (17,6)	87 (17,8)
	Europa Zachodnia	29 (6,0)	20 (6,1)	29 (5,9)
	Ameryka Centralna i Południowa, Meksyk	143 (29,4)	96 (29,1)	141 (28,9)
	Japonia	93 (19,1)	63 (19,1)	93 (19,1)
	Azja (z wyjątkiem Japonii)	48 (9,9)	33 (10,0)	48 (9,8)
	Inne regiony	49 (10,1)	34 (10,3)	51 (10,5)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		10,3 (9)	9,6 (9)	10,4 (9)
Dodatni wynik testu na obecność ACPA (>10 U/ml), n (%)		427 (87,7)	295 (89,4)	424 (86,9)
Dodatni wynik test na obecność RF (>14 IU/ml), n (%)		439 (90,1)	301 (91,2)	451 (92,4)
Obecność ≥ 3 nadżerek stawowych, n (%)		371 (76,2)	245/N=327 (74,9)	371 (76,0)
Ocena radiologiczna, mTSS, średnia (SD)	Ogółem	43 (50)	44 (51)	45 (50)
	Wskaźnik nadżerek	25,1 (28)	26,4 (29)	26,8 (29)
	Wskaźnik zwężenia szpar stawowych	17,3 (23)	18,0 (24)	18,2 (23)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) /66 ocenianych stawów		15 (8)	15 (9)	16 (9)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) /68 ocenianych stawów		23 (13)	23 (14)	23 (14)
Ocena aktywności choroby i natężenia bólu w skali VAS, średnia (SD) [#]	Ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza	66 (17)	65 (17)	64 (17)
	Ogólna aktywność choroby w ocenie chorego	63 (21)	64 (21)	61 (23)
	Natężenie bólu w ocenie chorego	62 (22)	61 (23)	60 (23)
Ocena jakości życia wg SF-36, średnia (SD)	Domena funkcjonowania fizycznego	32,3 (10,2)	31,6 (10,7)	32,4 (10,4)
	Domena ograniczenia w pełnieniu ról z powodu stanu zdrowia fizycznego	35,5 (10,3)	34,5 (10,5)	36,3 (10,3)
	Domena dolegliwości bólowych	34,6 (7,5)	34,5 (8,5)	34,9 (7,7)
	Domena ogólnego stanu zdrowia	37,3 (8,1)	36,3 (8,7)	36,6 (8,6)
	Domena witalności	43,8 (9,5)	43,2 (10,5)	43,9 (10,1)
	Domena funkcjonowania społecznego	40,9 (11,6)	40,0 (12,2)	41,3 (11,3)

Badanie RA-BEAM (publikacje <i>Keystone 2017, Taylor 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Fautrel 2019, Michaud 2019</i>)				
	Domena ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych	41,4 (12,5)	40,3 (12,9)	41,4 (12,5)
	Domena stanu zdrowia psychicznego	43,3 (11,1)	42,5 (11,5)	42,9 (11,3)
Wynik wskaźnika HAQ-DI, średnia (SD)		1,57 (0,68)	1,59 (0,70)	1,55 (0,67)
Ocena zmęczenia w skali FACIT-F, średnia (SD)		28,1 (10,7)	27,6 (11,4)	28,6 (10,7)
Wynik kwestionariusza WPAI-RA, średnia (SD) [%]	Pogorszenie aktywności chorego z powodu RZS	58 (24)/N=486	58 (26)/N=329	56 (25)/N=487
	Ogólne pogorszenie efektywności chorego w pracy z powodu RZS	49 (26)/N=183	47 (26)/N=124	45 (26)/N=183
Zatrudnienie, n (%)		199 (40,9)/N=486	140 (42,6)/N=329	206 (42,3)/N=487
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]##		22 (23)	22 (21)	20 (21)
Poziom OB, średnia (SD) [mm/godzinę]		49 (26)	48 (26)	49 (26)
Wynik w skali DAS28-CRP, średnia (SD)		5,8 (0,9)	5,8 (0,9)	5,7 (1,0)
Wynik w skali DAS28-OB, średnia (SD)		6,5 (0,9)	6,4 (1,0)	6,4 (1,0)
Wynik w skali SDAI, średnia (SD)		40 (13)	40 (13)	40 (13)
Wynik w skali CDAI, średnia (SD)		38 (12)	38 (13)	38 (13)
Liczba stosowanych wcześniej csDMARDs, n (%)	1	243 (49,9)	153 (46,4)	204 (41,8)
	2	138 (28,3)	105 (31,8)	169 (34,6)
	≥3	106 (21,8)	72 (21,8)	114 (23,4)
	≥2	244 (50,1)	177 (53,6)	283 (58,0)
Jednoczesne stosowanie GKS, n (%)		275 (56,5)	201 (60,9)	290 (59,4)
Dawka GKS stosowanych w czasie badania, średnia (SD) [mg/dobę]^		6 (3)	6 (2)	6 (3)
Rodzaj stosowanego obecnie csDMARDs, n (%)	Tylko MTX	413 (84,8)	277 (83,9)	398 (81,6)
	MTX + inny csDMARD	74 (15,2)	53 (16,1)	89 (18,2)
Dawka MTX stosowanego w czasie badania, średnia (SD) [mg/tydzień]		15 (5)	15 (4)	15 (5)
Dane demograficzne – chorzy w stanie remisji w 24. tygodniu [Fautrel 2019]				
Liczba chorych		87	57	24
Mężczyźni, n (%)		25 (28,7)	16 (28,1)	9 (37,5)
Wiek, średnia (SD) [lata]		52 (13)	53 (13)	52 (12)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		8,9 (9)	8,1 (8)	9,1 (6)
Dodatni wynik na obecność ACPA, n (%)		75 (86,2)	52 (91,2)	22 (91,7)
Dodatni wynik na obecność RF, n (%)		76 (87,4)	49 (86,0)	22 (91,7)
Obecność ≥ 3 nadżerek stawowych, n (%)		66 (75,9)	41 (71,9)	17 (70,8)

Badanie RA-BEAM (publikacje <i>Keystone 2017, Taylor 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Fautrel 2019, Michaud 2019</i>)				
Ocena radiologiczna, mTSS, średnia (SD)	Ogółem	39 (43)	37 (42)	36 (41)
	Wskaźnik nadżerek	24,4 (26)	22,7 (23)	22,5 (24)
	Wskaźnik zwężenia szpar stawowych	14,6 (19)	14,7 (20)	13,1 (18)
Jednoczesne stosowanie GKS, n (%)		50 (57,5)	39 (68,4)	13 (54,2)
Rodzaj stosowanego obecnie csDMARD, n (%)	Tylko MTX	71 (81,6)	49 (86,0)	20 (83,3)
	MTX + inny csDMARD	16 (18,4)	8 (14,0)	4 (16,7)
Dawka MTX stosowanego w czasie badania, średnia (SD) [mg/tydzień]		14 (5)	14 (5)	15 (4)
Wynik w skali DAS28-CRP, średnia (SD)		5,3 (1,0)	5,2 (0,9)	5,0 (0,8)
Wynik w skali DAS28-OB, średnia (SD)		5,9 (1,0)	5,8 (0,9)	5,4 (0,8)
Wynik w skali CDAL, średnia (SD)		33 (12)	32 (12)	30 (10)
Wynik wskaźnika HAQ-DI, średnia (SD)		1,3 (0,6)	1,1 (0,7)	1,1 (0,5)
Ocena zmęczenia w skali FACIT-F, średnia (SD)		32,5 (10,0)	35,7 (9,1)	32,8 (7,9)
Ocena bólu przez chorego w skali VAS, średnia (SD)		57 (23)	48 (23)	44 (21)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: baricytynib p.o. w dawce 4 mg/dobę + placebo s.c. raz/2 tygodnie.*</p> <p>Interwencja kontrolna (ADA): adalimumab s.c. w dawce 40 mg raz/2 tygodnie + placebo p.o. raz/dobę.*</p> <p>Interwencja kontrolna (PLC): placebo p.o. raz/dobę + placebo s.c. raz/2 tygodnie. W 24. tygodniu terapia chorych otrzymujących PLC została zmieniona na baricytynib p.o. w dawce 4 mg raz/dobę + placebo s.c. raz/2 tygodnie.*</p> <p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy otrzymywali dodatkowe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MTX – powyżej 99% chorych, średnia dawka we wszystkich grupach wynosiła 15 mg/tydzień; ⊗ hydroksychlorochinę – 30 (6,2%) w grupie BAR+MTX, 32 (9,7%) w grupie ADA+MTX oraz 44 (9,0%) chorych w grupie PLC+MTX; ⊗ SSZ – 40 (8,2%) w grupie BAR+MTX, 21 (6,4%) w grupie ADA+MTX oraz 40 (8,2%) chorych w grupie PLC+MTX; ⊗ chlorochinę – 4 (0,8%) w grupie BAR+MTX, 1 (0,3%) w grupie ADA+MTX oraz 3 (0,6%) chorych w grupie PLC+MTX; ⊗ bucylaminę – 2 (0,4%) w grupie BAR+MTX oraz 1 (%) chory w grupie PLC+MTX; ⊗ LEF – 1 (0,2%) chory w grupie PLC+MTX; ⊗ azatioprynę – 1 (0,2%) chory w grupie PLC+MTX. <p>U chorych dopuszczalne było stosowanie stabilnych dawek leków z grupy csDMARDs, NLPZ, leków przeciwbólowych lub kortykosteroidów (≤10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu). Chorzy, u których liczba bolesnych lub obrzękniętych stawów w 14. i 16. tyg. zmniejszyła się o mniej niż 20% w stosunku do wartości początkowej, w 16 tyg. otrzymali leczenie ratunkowe BAR w dawce 4 mg w formie niezaślępionej.</p> <p>W grupie BAR 35 (7,2%) chorym podano leczenie ratunkowe między 16. a 24. tygodniem badania, a 8 (1,6%) chorym po 24. tygodniu. W grupie ADA 40 (12,1%) chorym podano leczenie ratunkowe między 16. a 24. tygodniem badania, a 11 (3,3%) po 24. tygodniu. Natomiast w grupie PLC 128 (26,2%) chorym podano leczenie ratunkowe między 16. a 24. tygodniem badania, a 5 (1,0%) chorym po 24. tygodniu.</p> <p>Chorzy przydzieleni do grupy BAR z szacowaną filtracją kłębuszkową wynoszącą 40-60 ml/minutę/1,73 m² (około 4%) otrzymywali BAR w dawce 2 mg.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena remisji aktywności choroby; ⊗ ocena występowania niskiej aktywności chorych; ⊗ ocena występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów ACR; 				

Badanie RA-BEAM (publikacje *Keystone 2017, Taylor 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Fautrel 2019, Michaud 2019*)

- ocena aktywności choroby;
- ocena zmiany wskaźników ostrej fazy;
- ocena obrzęknięcia i bolesności stawów;
- ocena porannej sztywności stawów.
- ocena progresji radiologicznej;
- ocena natężenia bólu;
- ocena porannej sztywności stawów;
- ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI;
- ocena nasilenia zmęczenia;
- ocena funkcjonalna chorych wg wskaźnika FACIT-F;
- ocena produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-RA;
- ocena produktywności raportowana przez chorych;
- ocena jakości życia wg formularza SF-36;
- ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- z publikacji *Taylor 2017* nie ekstrahowano punktów końcowych dla oceny bezpieczeństwa raportowanych dla 28-dniowego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia. Wyniki dla ramienia BAR obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymali terapię ratunkową, w tym chorych, którzy zostali przeniesienia z grupy PLC i ADA do grupy BAR;
- ocena punktów końcowych dotyczących chorych, którzy stosowali leczenie inne niż BAR w dawce 4 mg;
- inne punkty końcowe niezgodne z zasadami ekstrakcji wyników.

*informacje odnalezione w protokole do badania

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

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

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

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

7.7.3. Badanie RA-BUILD

Badanie RA-BUILD (publikacje *Emery 2017, Dougados 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Thudium 2020*)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, z grupą kontrolną, z grupami równoległymi,

Opis metody randomizacji: tak, chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grupy chorych otrzymujących raz dziennie placebo lub BAR w dawkach 2 mg lub 4 mg dodatkowo do innych terapii (stosowanych w określonym, stabilnym schemacie dawkowania), ze stratyfikacją względem dwóch czynników: regionu i obecności nadżerek stawów (tak/nie) na centralnie odczytywanych radiogramach wykonanych podczas badania przesiewowego. Chorzy z GFR ≥ 40 oraz < 60 ml/min/1,73 m² otrzymywali BAR w dawce 2 mg niezależnie od przypisanego podczas randomizacji ramienia badania. Zachowano zaślepienie oraz analizowano chorych zgodnie z przypisaniem do grupy podczas randomizacji;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: brak;

Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie utracono 73 (10,7%) z 684 chorych zrandomizowanych do badania, w tym:

- w grupie BAR 4 mg utracono łącznie 24 (10,6%) spośród 227 chorych, w tym:

Badanie RA-BUILD (publikacje Emery 2017, Dougados 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Thudium 2020)

- spośród 212 chorych niewymagających zastosowania terapii ratunkowej[#] utracono 23 (10,8%) chorych, w tym 12 (5,7%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 8 (3,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 3 (1,4%) na podstawie decyzji lekarza;
- spośród 15 chorych wymagających zastosowania terapii ratunkowej[#] utracono 1 (6,7%) chorego z powodu braku skuteczności;
- w grupie BAR 2 mg utracono łącznie 20 (8,7%) spośród 229 chorych, w tym:
 - spośród 208 chorych niewymagających zastosowania terapii ratunkowej[#] utracono 19 (9,1%) chorych, w tym 10 (4,8%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (2,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,4%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz 1 (0,5%) z powodu decyzji lekarza;
- spośród 21 chorych wymagających zastosowania terapii ratunkowej[#] utracono 1 (4,8%) chorego z powodu braku skuteczności;
- w grupie PLC utracono łącznie 29 (12,7%) spośród 228 chorych, w tym:
 - spośród 173 chorych niewymagających zastosowania terapii ratunkowej[#] utracono 28 (16,2%) chorych, w tym 11 (6,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (4,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (4,0%) z powodu braku skuteczności oraz 1 (0,6%) z powodu utraty chorego w okresie obserwacji;
 - spośród 55 chorych wymagających zastosowania terapii ratunkowej[#] utracono 1 (1,8%) chorego z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych);

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

Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT): nie, analizę przeprowadzono dla zmodyfikowanej populacji ITT. Chorzy poddani randomizacji, leczeni ≥ 1 dawką zaplanowanego leczenia zostali włączeni do analizy skuteczności;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Eli Lilly and Company;

Liczba ośrodków: 182 ośrodki w 22 państwach;

Okres obserwacji: 24 tygodnie;

Analiza statystyczna: analizy zostały ocenione dla poziomu istotności 0,05 (dwustronnie), chyba że określono inaczej zgodnie z ustaloną stopniową procedurą selekcji (ang. *gatekeeping procedure*). Obliczenia wykazały, że 220 chorych w grupie terapeutycznej zapewniłoby $>95\%$ mocy dla porównania BAR 4 mg vs PLC dla odpowiedzi ACR20 (zakładając częstość uzyskiwania odpowiedzi na poziomie odpowiednio 60% vs 35%) w 12. tygodniu. Porównania leczenia dla zmiennych kategoriycznych i ciągłych wykonano, stosując odpowiednio regresję logistyczną i analizę kowariancji (ANCOVA) z uwzględnieniem wartości początkowych (dla zmiennych ciągłych), leczenia, regionu pochodzenia i centralnie potwierdzonej obecności nadżerek stawów na początku badania. Test Fisher'a został użyty dla zmiennych kategoriycznych dotyczących bezpieczeństwa lub gdy nie zostały spełnione wymagania dotyczące wielkości próby dla wyżej wymienionego modelu regresji logistycznej. Zmienne ciągłe dotyczące bezpieczeństwa analizowano za pomocą ANCOVA. Czas trwania porannej sztywności stawów analizowano za pomocą testu sumy rang Wilcozona. Obserwacje dotyczące bezpieczeństwa analizowano z uwzględnieniem przypisanego leczenia do czasu wyleczenia lub zakończenia okresu leczenia.

W celu kontroli błędu typu I dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych po 12 tygodniach (tj. zmiana wyniku względem wartości początkowych dla ACR20, HAQ-DI i DAS28-CRP, zmniejszenie wyniku $\leq 3,3$ w skali SDAI, czas trwania MJS, nasilenie MJS, najgorsze uczucie zmęczenia i najgorsze odczucie bólu stawów), przy wykonywaniu wielu porównań tej samej grupy (rodziny) hipotez jednocześnie, zastosowano strategię stopniową z odpowiednimi hipotezami testowanymi dla BAR 4 mg lub 2 mg w porównaniu z PLC. W przypadku, gdy wszystkie testy z tej samej grupy (rodziny) były istotne, sekwencja przechodziła do następnej rodziny testów w hierarchii; w innym przypadku późniejsze oceny uznano za analizy wspomagające, które w kontekście tej metody cechowała silna kontrola prawdopodobieństwa popełnienia co najmniej jednego błędu I rodzaju w rodzinie testów (ang. *family-wise error rate*)

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

Badanie RA-BUILD (publikacje Emery 2017, Dougados 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Thudium 2020)

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie aktywnego RZS (≥ 6 tkliwych stawów z 68 ocenianych, ≥ 6 obrzękniętych stawów z 66 ocenianych, stężenie CRP $\geq 3,6$ mg/l (GGN wynosi 3,0 mg/l);
- niewystarczająca odpowiedź na leczenie (pomimo wcześniejszej terapii) lub nietolerancja na ≥ 1 csDMARDs;
- stosowanie przez co najmniej 12 tygodni csDMARDs (maksymalnie dwóch), w tym przez co najmniej 8 tygodni (poprzedzających włączenie do badania) stałych dawek tych leków – dotyczy chorych stosujących csDMARDs;
- odnotowane niepowodzenie, nietolerancja lub występowanie przeciwwskazania do stosowania csDMARDs udokumentowane przez badacza podczas wywiadu – dotyczy chorych niestosujących csDMARDs. Wymagano, aby terapia csDMARDs zakończyła się nie później niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu.;
- stosowanie glikokortykosteroidów (≤ 10 mg/dobę) w stałych dawkach przez co najmniej 6 tygodni przed randomizacją, a następnie do końca trwania badania. Dawkę można było zwiększać o ≤ 10 mg/dobę po zastosowaniu terapii ratunkowej;
- przeprowadzone profilaktyczne leczenie gruźlicy rozpoczęte co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją – dotyczy chorych z utajoną gruźlicą.

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie biologicznego DMARD w wywiadzie;
- nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych;
- klinicznie istotne choroby współistniejące, w tym zakażenia w wywiadzie.

Dane demograficzne

Parametr		BAR 4 mg	BAR 2 mg	PLC
Liczba chorych		227	229	228
Mężczyźni, n (%)		40 (17,6)	45 (19,7)	39 (17,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]		51,8 (12)	52,2 (12)	51,4 (13)
Region geograficzny, n (%)	USA i Kanada	68 (30,0)	68 (29,7)	68 (29,8)
	Europa	59 (26,0)	61 (26,6)	61 (26,8)
	Ameryka Południowa i środkowa, Meksyk	29 (12,8)	29 (12,7)	28 (12,3)
	Azja	39 (17,2)	41 (17,9)	40 (17,5)
	Inne	32 (14,1)	30 (13,1)	31 (13,6)
Czas trwania RZS, średnia (SD) [lata]		7,7 (8)	7,6 (8)	7,2 (8)
Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów, n (%)		115 (50,7)	117 (51,1)	114 (50,0)
Jednoczesne stosowanie MTX, n (%)		171 (75,3)	170 (74,2)	167 (73,2)
Dawka MTX, średnia (SD) [mg/tydzień]		16 (5)	16 (5)	16 (5)
Obecność ACPA*, n (%)		163 (71,8)	169 (73,8)	172 (75,4)
Obecność czynnika reumatoidalnego**, n (%)		173 (76,2)	177 (77,3)	171 (75,0)
≥ 1 nadżerka, n (%)		169 (74,4)	163 (71,2)	170 (74,6)

Badanie RA-BUILD (publikacje Emery 2017, Dougados 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Thudium 2020)					
Ocena w skali mTSS, średnia (SD)	Ocena ogólna		24 (40)	26 (40)	19 (31)
	Wskaźnika nadżerek stawowych		15 (23)	16 (24)	12 (19)
	Wskaźnika zwięzienia szpar stawowych		9 (18)	10 (18)	7 (14)
Leczenie wspomagające, n (%)	MTX		173 (76,2)	171 (74,7)	168 (73,7)
	Hydroksychlorochina		54 (23,8)	63 (27,5)	54 (23,7)
	Leflunomid		29 (12,8)	21 (9,2)	28 (12,3)
	Sulfasalazyna		22 (9,7)	28 (12,2)	23 (10,1)
	Chlorochina		3 (1,3)	2 (0,9)	3 (1,3)
	Azatiopryna		3 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,4)
	Bukylamina		1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Cyklosporyna		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
	Minocyklina		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
	Mizorybina		1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Takrolimus		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Stosowanie csDMARDs w wywiadzie, n (%)	1		98 (43,2)	104 (45,4)	96 (42,1)
	2		68 (30,0)	61 (26,6)	81 (35,5)
	≥3		60 (26,4)	61 (26,6)	50 (21,9)
Jednoczesne stosowanie csDMARDs, n (%)	0		13 (5,7)	18 (7,9)	17 (7,5)
	1 lek	Ogółem	151 (66,5)	145 (63,3)	150 (65,8)
		MTX	114 (50,2)	111 (48,5)	109 (47,8)
	2 leki	Inny niż MTX	37 (16,3)	34 (14,8)	41 (18,0)
		Ogółem	57 (25,1)	58 (25,3)	55 (24,1)
		MTX + inny niż MTX	51 (22,5)	51 (22,3)	52 (22,8)
	2 inne niż MTX		6 (2,6)	7 (3,1)	3 (1,3)
≥3 leki		6 (2,6)	8 (3,5)	6 (2,6)	
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)/ 66 ocenianych stawów			14 (7)	14 (9)	13 (7)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)/ 28 ocenianych stawów			10 (5)	10 (6)	10 (5)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD)/ 68 ocenianych stawów			24 (14)	24 (14)	24 (15)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD)/ 28 ocenianych stawów			14 (7)	14 (7)	14 (7)
Ocena aktywności choroby przez lekarza za pomocą skali VAS***, średnia (SD) [mm]			64 (18)	64 (17)	62 (17)
Skala HAQ-DI^ [pkt]			1,55 (0,60)	1,51 (0,62)	1,50 (0,60)

Badanie RA-BUILD (publikacje Emery 2017, Dougados 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Thudium 2020)				
Wyniki parametrów ocenianych przez chorego, średnia (SD)	Ocena aktywności choroby za pomocą skali VAS*** [mm]	60 (22)	62 (20)	60 (21)
	Ocena bólu za pomocą skali VAS*** [mm]	57 (22)	60 (21)	57 (23)
	Ocena zmęczenia w skali FACIT-F [pkt]	27,3 (11,1)	26,6 (11,5)	26,6 (11,1)
Ocena jakości życia wg SF-36, średnia (SD)	Domena funkcjonowania fizycznego [pkt]	32,2 (8,1)	32,5 (8,4)	32,2 (8,5)
	Domena stanu zdrowia psychicznego [pkt]	46,3 (12,3)	45,0 (11,5)	45,7 (11,5)
	Funkcjonowanie fizyczne	32,3 (10,0)	32,2 (10,6)	32,1 (10,1)
	Ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	35,4 (9,4)	34,9 (9,2)	35,5 (8,9)
	Dolegliwości bólowe	35,2 (7,5)	34,8 (8,0)	34,6 (7,3)
	Ogólne poczucie zdrowia	36,3 (8,3)	37,3 (8,7)	36,9 (7,7)
	Witalność	42,4 (9,8)	41,7 (10,7)	41,6 (9,9)
	Funkcjonowanie społeczne	41,1 (11,3)	39,7 (10,9)	39,8 (11,4)
	Ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	41,2 (12,8)	40,0 (12,1)	41,7 (12,1)
	Poczucie zdrowia psychicznego	43,5 (11,8)	42,7 (12,0)	42,7 (11,0)
Ocena jakości życia wg EQ-5D, średnia (SD)	Wskaźnik oceny stanu zdrowia obliczony wg algorytmu brytyjskiego	0,516 (0,236)	0,507 (0,249)	0,543 (0,214)
	Ocena wg EQ-5D-VAS [mm]	52,8 (20,0)	53,1 (20,5)	51,6 (19,7)
Stężenie hsCRP^^, średnia (SD) [mg/l]		14 (15)	18 (22)	18 (20)
OB, średnia (SD) [mm/godzinę]		41 (24)	44 (23)	44 (25)
DAS28-CRP, średnia (SD)		5,6 (0,9)	5,6 (1,0)	5,5 (0,9)
DAS28-OB, średnia (SD)		6,2 (0,9)	6,3 (1,0)	6,2 (1,0)
Ocena aktywności choroby w skali SDAI, średnia (SD)		38 (12)	38 (13)	37 (12)
Ocena aktywności choroby w skali CDAI, średnia (SD)		36 (12)	37 (13)	35 (12)
Seronegatywna postać RZS, n (%)		43 (18,9)	44 (19,2)	42 (18,4)
INTERWENCJA				

Badanie RA-BUILD (publikacje Emery 2017, Dougados 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Thudium 2020)

Interwencja badana: BAR w postaci doustnej w dawce 4 mg/dobę lub w dawce 2 mg/dobę;

Ponadto BAR w dawce 4 mg/dobę stosowano w ramach leczenia ratunkowego w 16. tygodniu badania u chorych, u których liczba tkliwych i opuchniętych stawów poprawiła się w stosunku do wartości początkowej o <20% zarówno w 14., jak i 16. tygodniu. O zastosowaniu leczenia ratunkowego decydował badacz. Chorzy, którzy ukończyli 24-tygodniowe badanie, uczestniczyli w przedłużonym badaniu długoterminowym lub byli pod obserwacją przez około 28 dni;

Interwencja kontrolna: PLC;

Chorzy przyjmowali placebo w ten sam sposób i w tym samym schemacie jak chorzy z grupy interwencji badanej;

Leczenie wspomagające: w czasie trwania badania chorzy mogli przyjmować:

- stałe dawki leków z grupy csDMARDs;
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ);
- leki przeciwbólowe;
- kortykosteroidy (w dawce ≤10mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu).

W tabeli powyżej z danymi demograficznymi zamieszczono szczegółowe dane na temat dawek oraz liczby stosowanych w czasie badania terapii wspomagających.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ ocena remisji aktywności choroby;
- ⊗ ocena występowania niskiej aktywności chorych;
- ⊗ ocena występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów ACR;
- ⊗ ocena aktywności choroby;
- ⊗ ocena zmiany wskaźników ostrej fazy;
- ⊗ ocena obrzęknięcia i bolesności stawów;
- ⊗ ocena porannej sztywności stawów;
- ⊗ ocena progresji radiologicznej;
- ⊗ ocena natężenia bólu;
- ⊗ ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI;
- ⊗ ocena nasilenia zmęczenia;
- ⊗ ocena jakości życia wg formularza SF-36;
- ⊗ ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe oceniane łącznie dla dawki 2 i 4 mg;
- ⊗ punkty końcowe oceniane wśród chorych, którzy stosowali leczenie inne niż BAR w dawce 4 mg;
- ⊗ z publikacji *Keystone 2017* nie uwzględniono wyników dotyczących 28-dniowego okresu obserwacji (okres obserwacji niezgodny z przyjętymi zasadami ekstrakcji);
- ⊗ pozostałe punkty końcowe inne niż wymienione uwzględnione.

*górną granicę normy (GGN) wynosi >10 U/ml

**dodatni czynnik reumatoidalny (>GGN=14 IU/ml)

***wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100 mm (wizualna skala analogowa), przy czym wyższe wyniki wskazują na wyższy poziom aktywności choroby lub bólu

^wynik w skali HAQ-DI mogą wynosić od 0 do 3 pkt, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność

^^górną granicę normy wynosi 3,0 mg/l

#tj. BAR w dawce 4 mg/dobę w tygodniach 16.-24.

7.7.1. Badanie RA-BEACON

Badanie RA-BEACON (publikacje Genovese 2016[#], Smolen 2016, Genovese 2018)

METODYKA

Badanie RA-BEACON (publikacje Genovese 2016[#], Smolen 2016, Genovese 2018)

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (ang. *double-dummy*), z kontrolą placebo, fazy III.

Opis metody randomizacji: chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1:1, na podstawie wygenerowanej komputerowo losowej sekwencji z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS, ang. *interactive voice-response system*). Randomizację stratyfikowano wg regionu oraz ilości zastosowanych bDMARD w wywiadzie (<3 i ≥3). Chorych z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²), zrandomizowanych do aktywnego leczenia, przydzielono do grupy otrzymującej BAR w dawce 2 mg.

Opis metody zaślepienia: zaślepienie podwójne, z dodatkowym maskowaniem (ang. *double-dummy*). Chorzy otrzymywali 2 tabletki (2 mg oraz 4 mg), zależnie od grupy: BAR 4 mg + PLC 2 mg, lub BAR 2 mg + PLC 4 mg lub PLC 2 mg + PLC 4 mg. Przydzielenie choremu opakowań zawierających baricytynib lub placebo następowało przez IVRS. Personel wprowadzał numer potwierdzenia znajdujący się na opakowaniach badanego produktu do IVRS przed wydaniem opakowania choremu. Aby zachować zaślepienie badania, minimalna liczba osób z personelu firmy Lilly zapozna się z tabelą randomizacji i przydziałami leczenia przed zakończeniem badania. Odśledzenie przez IVRS było możliwe w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. IVRS może uzupełniać lub zastępować kody awaryjne generowane przez komputerowy system znakowania leków.

W przypadku odśledzenia badacza, personelu ośrodka przeprowadzającego ocenę lub chorego, należy wykluczyć chorego z badania. W przypadkach, w których istnieją etyczne powody, aby chory pozostał w badaniu, badacz musi uzyskać specjalną zgodę od lekarza prowadzącego badanie kliniczne dla firmy Lilly, aby chory mógł kontynuować udział w badaniu.

Opis utraty chorych z badania: spośród 527 łącznie utracono 68 (12,9%) chorych, w tym:

- w grupie PLC, spośród 176 chorych utracono łącznie 32 (18,2%) chorych [16 (9,1%) z powodu braku skuteczności, 7 (4,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (4,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,6%) z powodu nieprzestrzegania zaleceń oraz 1 (0,6%) w związku z decyzją lekarza prowadzącego];
- w grupie BAR 2 mg, spośród 174 chorych utracono łącznie 17 (9,8%) [7 (4,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (3,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 4 (2,3%) z powodu braku skuteczności];
- w grupie BAR 4 mg, spośród 177 chorych utracono łącznie 19 (10,7%) [10 (5,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (2,3%) z powodu braku skuteczności, 2 (1,1%) w związku z decyzją lekarza prowadzącego, 1 (0,6%) z powodu zgonu, 1 (0,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji];

Skala Jadad: 5/5;

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

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Eli Lilly and Incyte;

Liczba ośrodków: 178 ośrodków w 24 krajach (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Chorwacja, Dania, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Indie, Izrael, Japonia, Kanada, Meksyk, Niemcy, Polska, Puerto Rico, Republika Korei, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Turcja, Wielka Brytania, Włochy);

Okres obserwacji: 24 tygodnie²⁹;

Analiza statystyczna: poziom istotności wynosił ≤0,05 (dwustronny poziom istotności), chyba że określono inaczej w hierarchicznym schemacie testowania. Około 525 chorych (175 w grupie BAR 4 mg, 175 w grupie BAR 2 mg i 175 w grupie PLC) dostarczy 97 % mocy do wykrycia różnicy między baricytynibem w dawce 4 mg i grupą placebo pod względem wskaźnika odpowiedzi ACR20 (45% w porównaniu z 25%). i 80% mocy do wykrycia różnicy między grupami baricytynibu w dawce 2 mg i grupami placebo pod względem wskaźnika odpowiedzi ACR20 (39% w porównaniu z 25%) w 12. tygodniu. Do kontroli błędów typu I dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych po 12 tygodniach zastosowano strategię stopniowego, hierarchicznego

²⁹ Chorzy po ukończeniu badania mogli wziąć udział w długoterminowym badaniu dodatkowym lub byli obserwowani przez około 28 dni od zakończenia okresu leczenia. Chorzy którzy przystąpili do długoterminowego przedłużenia badania, nadal pozostawali zaślepieni na otrzymywany lek. Chorzy przyjmujący BAR otrzymywali go w aktualnej dawce, a osoby przydzielone do grupy placebo otrzymywały BAR w dawce 4 mg

Badanie RA-BEACON (publikacje Genovese 2016[#], Smolen 2016, Genovese 2018)

testowania hipotez. Najpierw analizowano odpowiedź ACR20, następnie zmianę wyniku HAQ-DI i DAS28-CRP w stosunku do wartości wyjściowej, a na koniec wynik SDAI wynoszący $\leq 3,3$ pkt; wszystkie analizy przeprowadzono najpierw dla BAR 4 mg w porównaniu z PLC, a następnie dla BAR 2 mg w porównaniu z PLC. Tylko wtedy, gdy wynik testu był znaczący, sekwencja przechodziła do następnego testu w hierarchii; w przeciwnym razie późniejsze oceny uznano za analizy pomocnicze, biorąc pod uwagę metodę silnej kontroli porównań wielokrotnych.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznany RZS, zgodnie z kryteriami ACR/EULAR 2010;
- RZS o aktywności umiarkowanej lub wysokiej, definiowane jako obecność co najmniej 6/68 tkliwych stawów i co najmniej 6/66 obrzękniętych stawów, przy czym staw leczony chirurgicznie, nie jest uwzględniany;
- oznaczenie stężenia CRP lub hsCRP wynoszące $\geq 1 \times$ GGN (poziom białka C-reaktywnego w surowicy wynoszące ≥ 3 mg/l), na podstawie najnowszych danych (jeśli są dostępne);
- stosowanie ≥ 1 inhibitora TNF-alfa (np. infliksymabu, certolizumabu, golimumabu, etanerceptu, adalimumabu) w wywiadzie oraz:
 - przerwanie leczenia z uwagi na niewystarczającą skuteczność lub utratę skuteczności przy dawce i czasie trwania, które zgodnie z lokalną praktyką kliniczną są uznawane za akceptowalne dla odpowiedniej oceny odpowiedzi klinicznej (w opinii badacza, po ≥ 3 miesiącach);
 - przerwanie leczenia z uwagi na nietolerancję leczenia (w opinii badacza);
- stosowanie ≥ 1 csDMARD przez co najmniej 12 tygodni przed przystąpieniem do badania w dawce, którą zgodnie z lokalną praktyką kliniczną uznaje się za dopuszczalną do odpowiedniej oceny odpowiedzi klinicznej w wywiadzie, zgodnie z następującymi kryteriami:
 - stabilna, niezmienna dawka MTX wynosząca 7,5-25 mg/ tydzień p.o. (lub równoważna dawka i.v.) przez co najmniej 8 tygodni przed przystąpieniem do badania; dawka MTX powinna pozostać stabilna przez cały czas trwania badania i może być dostosowywana jedynie ze względów bezpieczeństwa;
 - w przypadku chorych rozpoczynających badanie przy terapii MTX w dawce < 15 mg/tydzień, musi istnieć wyraźna dokumentacja medyczna, że wyższe dawki MTX nie były tolerowane lub że dawka MTX jest najwyższą dopuszczalną dawką w oparciu o lokalne wytyczne praktyki klinicznej;
 - w przypadku jednoczesnego podawania kwasu foliowego należy przestrzegać lokalnych standardów postępowania;
 - w przypadku chorych rozpoczynających badanie, którzy otrzymują następujące DMARD, dawka musi być stabilna przez co najmniej 8 tygodni przed przystąpieniem do badania i nie należy przekraczać podanej dawki: hydroksychlorochina do 400 mg/dobę; sulfasalazyna do 3000 mg/dzień; leflunomid do 20 mg/dobę; azatiopryna do 150 mg/dzień lub 2 mg/ kg/dzień.

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie leków biologicznych w wywiadzie, takich jak etanercept, anakinra, infliksymab, tocilizumab, certolizumab, adalimumab, golimumab, abatacept lub rytuksymab w ciągu 28 dni od planowanej randomizacji (stosowanie rytuksymabu należało przerwać ≥ 6 miesięcy przed randomizacją);
- stosowanie kortykosteroidów w dawkach > 10 mg/dzień prednizonu (lub odpowiednika) lub niestabilnego schematu dawkowania kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni od włączenia do badania lub w ciągu 6 tygodni od planowanej randomizacji;
- rozpoczęcie leczenia NLPZ lub przyjmowanie niestabilnego schematu dawkowania NLPZ w ciągu 2 tygodni od włączenia do badania lub w ciągu 6 tygodni od planowanej randomizacji (w przypadku, gdy stosowanie NLPZ jest przeznaczone do leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS);
- przyjmowanie jednocześnie MTX, hydroksychlorochiny i sulfasalazyny;
- rozpoczęcie leczenia fizjoterapeutycznego na 2 tygodnie przed przystąpieniem do badania;
- stosowanie kortykosteroidów pozajelitowych podawanych domięśniowo lub dożylnie w ciągu 2 tygodni przed przystąpieniem do badania lub w ciągu 6 tygodni przed planowaną randomizacją lub możliwa konieczność pozajelitowego wstrzyknięcia kortykosteroidów w trakcie badania;
- dostawowe wstrzyknięcie kortykosteroidów do ≥ 3 stawów w ciągu 2 tygodni przed przystąpieniem do badania lub w ciągu 6 tygodni przed planowaną randomizacją (stawy, do których wstrzyknięto dostawowe

Badanie RA-BEACON (publikacje Genovese 2016[#], Smolen 2016, Genovese 2018)

kortykosteroidy w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania lub w ciągu 6 tygodni przed planowaną randomizacją, nie mogą być uwzględniane w ocenie obrzękniętych lub tkliwych stawów);

- aktywna fibromialgia w wywiadzie, która zdaniem badacza utrudniałaby odpowiednią ocenę aktywności RZS;
- rozpoznane systemowe stany zapalne inne niż RZS, takie jak, ale nie ograniczone do: młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, spondyloartropatia, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, łuszczykowe zapalenie stawów lub aktywne zapalenie naczyń (chorzy na wtórny zespół Sjogrena nie są wykluczeni);
- rozpoznany zespół Felty'ego;
- jakkolwiek poważna operacja ciągu 8 tygodni przed przystąpieniem do badania lub konieczność przeprowadzenia poważnej operacji w czasie trwania badania, która w opinii badacza w porozumieniu z firmą Lilly lub osobą przez nią wyznaczoną stanowiłaby niedopuszczalne ryzyko dla chorego;
- zawał mięśnia sercowego, niestabilna choroba niedokrwienna serca, udar lub niewydolność serca IV stopnia według kryteriów NYHA w wywiadzie, w ciągu 12 tygodni od włączenia do badania;
- zaburzenia sercowo-naczyniowe, oddechowe, wątrobowe, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, hematologiczne, neurologiczne lub neuropsychiatryczne lub jakiegokolwiek inne poważne i/lub niestabilne schorzenia w wywiadzie, które w opinii badacza mogą stanowić ryzyko podczas przyjmowania badanego produktu lub ingerować w interpretację danych;
- całkowita lub znaczna niezdolność do pracy i samodzielnej egzystencji (np. chorzy unieruchomieni, przebywający w łóżku bądź poruszający się na wózku inwalidzkim);
- wartość eGFR oznaczona na podstawie kreatyniny w surowicy przy użyciu metody MDRD wynosząca <40 ml/min/1,73m²;
- przewlekła choroba wątroby w wywiadzie, przy stężeniu AspAT lub AlAT wynoszącym >1,5 × GGN lub stężeniu bilirubiny całkowitej wynoszącej ≥1,5 × GGN;
- choroba limfoproliferacyjna (aktywna lub przebyta) lub oznaki/objawy wskazujące na chorobę limfoproliferacyjną, w tym limfadenopatię lub splenomegalię; lub aktywna pierwotna lub nawracająca choroba złośliwa; lub stan remisji przez <5 lat w przypadku klinicznie istotnego nowotworu złośliwego, przy czym:
 - w badaniu mogą uczestniczyć chorzy na raka szyjki macicy *in situ*, po resekcji bez objawów nawrotu lub przerzutów przez co najmniej 3 lata;
 - w badaniu mogą uczestniczyć chorzy na podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry, którzy zostali poddani całkowitej resekcji i nie wykazali nawrotu przez co najmniej 3 lata;
- przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 12 tygodni przed planowaną randomizacją lub możliwa konieczność przyjęcia żywej szczepionki w czasie trwania badania (z wyjątkiem szczepienia przeciwko półpaścowi), przy czym:
 - chorzy, którzy nie otrzymali szczepionki przeciwko półpaścowi w momencie włączenia do badania, będą zachęceni do zrobienia tego przed randomizacją; szczepienie musi nastąpić w czasie >30 dni przed randomizacją i rozpoczęciem podawania badanego leku. Chorzy zostaną wykluczeni, jeśli otrzymali szczepienie przeciwko półpaścowi w czasie ≤30 dni od planowanej randomizacji;
 - status szczepień chorych powinien zostać sprawdzony przez badaczy;
 - należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień dorosłych szczepionkami nieożywionymi, mającymi na celu zapobieganie chorobom zakaźnym, przed włączeniem chorych do badania;
- klinicznie poważne zakażenie wirusowe, bakteryjne, grzybicze lub pasożytnicze, w czasie <30 dni przed przystąpieniem do badania;
- objawowe zakażenie wirusem półpaśca w czasie 12 tygodni przed przystąpieniem do badania;
- półpasiec rozsiany lub z powikłaniami (np. zajęcie wielu dermatomów, półpasiec oczny, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego lub nerwoból po przebyłym zakażeniu półpaścem);
- obniżona odporność, która w opinii badacza stanowi niedopuszczalne ryzyko udziału w badaniu;
- zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w wywiadzie;
- kontakt z osobą z aktywną gruźlicą i bez odpowiedniej i udokumentowanej profilaktyki gruźlicy w wywiadzie;
- gruźlica (aktywna lub przebyta), bez odpowiedniego i udokumentowanego leczenia w wywiadzie;

Badanie RA-BEACON (publikacje Genovese 2016[#], Smolen 2016, Genovese 2018)

- ⊗ ciąża lub karmienie piersią w momencie przystąpienia do badania;
- ⊗ brak zgody na stosowanie 2 form wysoce skutecznej antykoncepcji podczas odbywania stosunku płciowego przez kobiety w wieku rozrodczym, w trakcie udziału w badaniu i przez co najmniej 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu, przy czym:
 - ⊗ niezdolność do zajścia w ciążę dotyczy kobiet w wieku ≥ 60 r.ż., kobiet w wieku ≥ 40 r.ż. oraz < 60 r.ż., które nie miesiączkują przez co najmniej 12 miesięcy, kobiet z wrodzoną bezpłodnością lub kobiet, które przeszły chirurgiczny zabieg sterylizacji (histerektomię lub obustronne wycięcie jajników lub podwiązanie jajowodów);
 - ⊗ za wysoce skuteczne metody kontroli urodzeń (należy wybrać 2 do stosowania z partnerem) uważa się:
 - ⊗ doustne, iniekcyjne lub wszczepiane hormonalne środki antykoncepcyjne;
 - ⊗ prezerwatywa z pianką plemnikobójczą, żelem, filmem, kremem lub czopkiem;
 - ⊗ kapturek okluzyjny (diafragma lub kapturek szyjki macicy) z pianką plemnikobójczą, żelem, filmem, kremem lub czopkiem;
 - ⊗ wkładka domaciczna;
 - ⊗ wkładkę domaciczną np. z cewką uwalniającą progesteron;
 - ⊗ zabieg wazektomii u mężczyzn (z udokumentowanym brakiem plemników w ejakulacie);
- ⊗ brak zgody na stosowanie 2 form wysoce skutecznej antykoncepcji podczas odbywania stosunku płciowego przez mężczyzn podczas współżycia płciowego z partnerkami w wieku rozrodczym w czasie trwania badania i przez co najmniej 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu;
- ⊗ donacja > 500 ml krwi w czasie 30 dni przed przystąpieniem do badania lub zaplanowana donacja w trakcie trwania badania;
- ⊗ przewlekłe nadużywanie alkoholu, dożylnych lub innych nielegalnych narkotyków w ciągu 2 lat poprzedzających przystąpienie do badania;
- ⊗ uczestnictwo w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem baricytynibu;
- ⊗ niezdolność lub brak chęci do przestrzegania harmonogramu wizyt oraz protokołu badania;
- ⊗ leczenie doustnym inhibitorem JAK w wywiadzie;
- ⊗ bezpośrednie powiązanie chorego z badaniem, w tym personel ośrodka badawczego i/lub najbliższa rodzina (współmałżonek, rodzic, dziecko lub rodzeństwo, zarówno biologiczne, jak i adoptowane), pracownicy Lilly lub Incyte lub osoby wyznaczone przez firmę;
- ⊗ udział w innym badaniu klinicznym lub jego przerwanie w czasie 30 dni od przystąpienia do badania klinicznego z udziałem badanego produktu lub niezatwierdzone użycie leku lub urządzenia lub równoczesne uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu klinicznym uznanym za niezgodne naukowo lub medycznie z badaniem RA-BEACON;
- ⊗ chorzy nie kwalifikujący się do włączenia do badania oraz randomizacji, powinni zostać wykluczeni, jeśli spełniają którekolwiek z następujących kryteriów:
 - ⊗ wartości laboratoryjnych badań przesiewowych, w tym TSH, poza zakresem odniesienia dla populacji lub ośrodka badawczego, które w opinii badacza stwarzają niedopuszczalne ryzyko dla udziału chorego w badaniu, przy czym:
 - ⊗ chorzy otrzymujący tyroksynę jako terapię zastępczą mogą uczestniczyć w badaniu pod warunkiem, że terapia była stabilna przez ≥ 12 tygodni, a poziom TSH mieści się w zakresie referencyjnym;
 - ⊗ którakolwiek z nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych:
 - ⊗ stężenie AspAT lub AIAT wynoszące $> 1,5 \times$ GGN;
 - ⊗ stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące $\geq 1,5 \times$ GGN;
 - ⊗ stężenie hemoglobiny wynoszące $< 10,0$ g/dl ($100,0$ g/l);
 - ⊗ stężenie całkowitej liczby białych krwinek wynoszące < 2500 komórek/ μ l;
 - ⊗ stężenie bezwzględnej liczby neutrofilii wynoszące < 1200 komórek/ μ l (nutropenia);
 - ⊗ stężenie liczby limfocytów wynoszące < 750 komórek/ μ l (limfopenia);
 - ⊗ stężenie liczby płytek krwi wynoszące $< 100\ 000$ / μ l (trombocytopenia);
 - ⊗ wskaźnik eGFR wynoszący < 40 ml/min/ $1,73$ m²;

Badanie RA-BEACON (publikacje Genovese 2016[#], Smolen 2016, Genovese 2018)

- ⊗ w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych, możliwe jest powtórzenie badań w ciągu 2 tygodni, prawidłowe wartości powtórzonych badań nie stanowią kryterium wykluczenia;
- ⊗ nieprawidłowe EKG, które w opinii badacza lub sponsora ma znaczenie kliniczne i wskazuje na niedopuszczalne ryzyko udziału chorego w badaniu (np. QTc >500 ms dla mężczyzn i >520 msek. dla kobiet);
- ⊗ opryszczka pospolita przebiegająca w sposób objawowy w momencie rekrutacji do badania;
- ⊗ aktywna gruźlica w wywiadzie, potwierdzona dodatnim wynikiem testu na pochodną tuberkuliny PPD (średnica stwardnienia wynosząca ≥ 5 mm od 2-3 dni po podaniu, niezależnie od historii szczepień), dająca objawy kliniczne oraz nieprawidłowy obraz RTG klatki piersiowej (zamiast testu PPD można zastosować test QuantiFERON®-TB Gold (jeśli jest dostępny), należy wykluczyć chorego z pozytywnym wynikiem testu oraz jeśli istnieją kliniczne dowody aktywnej gruźlicy);
- ⊗ utajona gruźlica, potwierdzona dodatnim wynikiem testu PPD, bez objawów klinicznych z prawidłowym obrazem RTG klatki piersiowej w badaniu przesiewowym, przy czym:
 - ⊗ chorzy, którzy ukończyli co najmniej 4 tygodnie odpowiedniego leczenia przed randomizacją i zgodzą się zakończyć pozostałą część leczenia podczas badania mogą zostać włączeni;
 - ⊗ choremu z pozytywnym wynikiem testu PPD, ale bez historii medycznej i wyników RTG klatki piersiowej, można wykonać test QuantiFERON®-TB Gold (jeśli jest dostępny), w przypadku wyniku pozytywnego stwierdza się utajoną gruźlicę (do celów badania);
 - ⊗ zamiast testu PPD można zastosować test QuantiFERON®-TB Gold (jeśli jest dostępny), należy uznać, że chory ma gruźlicę utajoną w przypadku pozytywnego wyniku, test można powtórzyć raz w ciągu 2 tygodni;
 - ⊗ wyjątek stanowią chorzy na aktywną lub utajoną gruźlicę, z udokumentowaną historią odpowiedniego leczenia;
- ⊗ pozytywny wynik testu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) zdefiniowany jako:
 - ⊗ pozytywny wynik na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B;
 - ⊗ pozytywny wynik na obecność przeciwciał przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B, ale negatywny wynik na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B;
 - ⊗ pozytywny wynik na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B i na obecność kwasu dezoksyrybonukleinowego HBV, w przypadku chorych z Japonii lub innego kraju, w którym taki test jest wymagany;
 - ⊗ w przypadku wyniku nieokreślonego, badanie na obecność wirusa HBV należy przeprowadzić inną metodą;
- ⊗ pozytywny wynik testu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV);
- ⊗ potwierdzone zakażenie wirusem HIV i/lub pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko HIV;
- ⊗ brak zgody na stosowanie 2 form wysoce skutecznych metod antykoncepcji podczas współżycia płciowego w czasie rejestracji w badaniu i przez co najmniej 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego produktu przez kobiety w wieku ≥ 40 r.ż. i < 60 r.ż., które przestały miesiączkować od co najmniej 12 miesięcy, mają wartość hormonu folikulotropowego < 40 mIU/ml, chyba że stwierdzono u nich wrodzoną bezpłodność lub przeszły zabieg chirurgicznej sterylizacji (np. histerektomia, obustronne wycięcie jajnika lub podwiązanie jajowodów).

Dane demograficzne

Parametr		BAR 2 mg	BAR 4 mg	PLC
Liczba chorych		174	177	176
Mężczyźni, n (%)		37 (21,3)	28 (15,8)	31 (17,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		55 (11)	56 (11)	56 (11)
Grupa wiekowa, n (%)	<65 r.ż.	139 (79,9)	136 (76,8)	136 (77,3)
	≥ 65 r.ż.	35 (20,1)	41 (23,2)	40 (22,7)

Badanie RA-BEACON (publikacje Genovese 2016 [#] , Smolen 2016, Genovese 2018)				
Region geograficzny, n (%)	USA i Kanada	78 (44,8)	78 (44,1)	78 (44,3)
	Europa	52 (29,9)	53 (29,9)	52 (29,5)
	Ameryka Środkowa, Południowa i Meksyk	17 (9,8)	17 (9,6)	18 (10,2)
	Azja	9 (5,2)	11 (6,2)	10 (5,7)
	Inny	18 (10,3)	18 (10,2)	18 (10,2)
Czas trwania RZS, średnia (SD) [lata]	Czas od wystąpienia objawów	14 (8)	14 (9)	14 (10)
	Czas od diagnozy	12 (8)	12 (9)	13 (9)
Obecność ACPA ^{^^^} , n (%)		124 (71,3)	119 (67,2)	125 (71,0)
Obecność RF ^{&} , n (%)		128 (73,6)	128 (72,3)	130 (73,9)
Liczba wcześniej stosowanych csDMARD, n (%)	0	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
	1	66 (37,9)	71 (40,1)	75 (42,6)
	2	54 (31,0)	52 (29,4)	47 (26,7)
	≥3	54 (31,0)	53 (29,9)	54 (30,7)
Liczba równocześnie stosowanych csDMARD, n (%)	1	156 (89,7)	151 (85,3)	160 (90,9)
	2	15 (8,6)	24 (13,6)	16 (9,1)
	≥3	2 (1,1)	1 (0,6)	0 (0,0)
Liczba wcześniej stosowanych bDMARD*, n (%)	1	69 (39,7)	71 (40,1)	81 (46,0)
	2	55 (31,6)	58 (32,8)	47 (26,7)
	≥3	50 (28,7)	45 (25,4)	47 (26,7)
Liczba wcześniej stosowanych inhibitorów TNF-alfa**, n (%)	Ogółem	174 (100,0)	174 (98,3)	173 (98,3)
	1	102 (58,6)	104 (58,8)	104 (59,1)
	2	60 (34,5)	52 (29,4)	50 (28,4)
	≥3	12 (6,9)	18 (10,2)	19 (10,8)
Wcześniej stosowane inhibitory TNF-alfa, n (%)	Etanercept	90 (51,7)	100 (56,5)	107 (60,8)
	Adalimumab	85 (48,9)	71 (40,1)	78 (44,3)
	Infliksymab	51 (29,3)	56 (31,6)	44 (25,0)
	Golimumab	16 (9,2)	21 (11,9)	21 (11,9)
	Certolizumab	19 (10,9)	17 (9,6)	17 (9,7)
Ostatni stosowany inhibitor TNF-alfa, n (%)	Etanercept	40 (23,0)	45 (25,4)	53 (30,1)
	Adalimumab	38 (21,8)	29 (16,4)	32 (18,2)
	Infliksymab	10 (5,7)	14 (7,9)	15 (8,5)
	Golimumab	9 (5,2)	13 (7,3)	10 (5,7)
	Certolizumab	13 (7,5)	12 (6,8)	11 (6,3)
Liczba wcześniej stosowanych inhibitorów innych niż TNF-alfa, n (%)	Ogółem	70 (40,2)	67 (37,9)	62 (35,2)
	1	45 (25,9)	43 (24,3)	37 (21,0)
	2	14 (8,0)	14 (7,9)	15 (8,5)

Badanie RA-BEACON (publikacje Genovese 2016 [#] , Smolen 2016, Genovese 2018)				
	≥3	11 (6,3)	10 (5,6)	10 (5,7)
Wcześniej stosowane bDMARDs inne niż inhibitory TNF-alfa, n (%)	Abatacept	34 (19,5)	36 (20,3)	37 (21,0)
	Tocylizumab	36 (20,7)	30 (16,9)	36 (20,5)
	Rytuksymab	33 (19,0)	34 (19,2)	23 (13,1)
	Anakinra	3 (1,7)	2 (1,1)	2 (1,4)
Ostatni stosowany bDMARD inny niż inhibitor TNF-alfa, n (%)	Abatacept	20 (11,5)	16 (9,0)	21 (11,9)
	Tocylizumab	19 (10,9)	14 (7,9)	8 (4,5)
	Rytuksymab	16 (9,2)	20 (11,3)	10 (5,7)
	Anakinra	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Wcześniejsze stosowanie niezatwierdzonych terapii ^{^^} , n (%)		13 (7,5)	16 (9,0)	19 (10,8)
Terapia wspomagająca z GKS, n (%)		92 (52,9)	96 (54,2)	116 (65,9)
Stosowana dawka GKS [^] , średnia (SD) [mg/dzień]		6 (3)	7 (3)	7 (3)
Terapia wspomagająca z MTX, n (%)		141 (81,0)	150 (84,7)	143 (81,3)
Stosowana dawka MTX, średnia (SD) [mg/tydzień]		16 (5)	17 (11)	16 (5)
Liczba obrzękniętych stawów, spośród 66, średnia (SD)		19 (12)	16 (9)	17 (11)
Liczba tkliwych stawów, spośród 68, średnia (SD)		31 (16)	28 (16)	28 (16)
Stężenie hsCRP ^{***} , średnia (SD) [mg/l]		20 (22)	20 (25)	21 (25)
Poziom OB, średnia (SD) [mm/h]		45 (24)	48 (26)	47 (24)
Aktywność choroby wg skal, średnia (SD) [punkty]	DAS28-hsCRP/CRP	6,0 (0,9)	5,9 (1,0)	5,9 (0,9)
	DAS28-OB	6,7 (1,0)	6,6 (1,1)	6,6 (0,9)
	CDAI	43 (13)	40 (14)	41 (13)
	SDAI	45 (14)	42 (14)	43 (14)
Początkowa ocena wskaźników jakości życia wg kwestionariusza oceny jakości życia SF-36, średnia (SD) [punkty]	Funkcjonowanie fizyczne	29,2 (9,1)	29,3 (10,0)	27,8 (8,7)
	Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	33,0 (8,8)	33,9 (9,6)	32,4 (9,4)
	Dolegliwości bólowe	32,2 (6,7)	32,0 (7,8)	31,3 (7,2)
	Ogólne poczucie zdrowia	35,2 (9,3)	36,7 (9,2)	36,4 (8,5)
	Witalność	37,7 (10,2)	39,7 (10,6)	38,8 (9,9)
	Funkcjonowanie społeczne	39,1 (12,1)	37,8 (11,6)	37,8 (11,8)
	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z	42,1 (12,7)	41,7 (13,0)	40,6 (13,9)

Badanie RA-BEACON (publikacje <i>Genovese 2016[#]</i> , <i>Smolen 2016</i> , <i>Genovese 2018</i>)				
	problemów emocjonalnych			
	Poczucie zdrowia psychicznego	42,9 (12,2)	42,9 (12,5)	43,0 (12,8)
HRQoL wg kwestionariusza oceny jakości życia SF-36, średnia (SD) [punkty]	Ocena zdrowia fizycznego	28,7 (8,1)	29,5 (9,0)	28,2 (7,7)
	Ocena zdrowia psychicznego	46,1 (13,1)	46,0 (13,0)	46,1 (13,7)
EQ-5D-5L, średnia (SD) [punkty]	Wg algorytmu brytyjskiego	0,461 (0,233)	0,427 (0,260)	0,443 (0,250)
	Wg skali VAS	46,0 (20,8)	47,4 (24,3)	47,8 (22,4)
FACIT-F, średnia (SD) [punkty]		22,5 (10,0)	23,4 (11,3)	22,2 (10,6)
HAQ-DI, średnia (SD) [punkty]		1,71 (0,55)	1,74 (0,59)	1,78 (0,57)
PtGA w skali VAS, średnia (SD) [punkty]		67 (19)	66 (22)	66 (19)
Ocena natężenia bólu wg chorego w skali VAS, średnia (SD) [punkty]		62 (22)	66 (23)	65 (19)
Czas trwania porannej sztywności stawów, mediana (IQR) [minuty]		91,0 (40,0; 180,0)	90,0 (30,0; 180,0)	90,0 (30,0; 150,0)
Najgorsze uczucie bólu stawów w skali NRS, średnia (SD) [punkty]		7,1 (1,7)	7,1 (2,0)	7,2 (1,8)
Odczucie najgorszego zmęczenia w skali NRS, średnia (SD) [punkty]		7,2 (1,8)	6,9 (2,2)	6,9 (2,1)
Ocena ogólna i ocena bólu w skali VAS ^{&&} , średnia (SD) [punkty]	Ogólna ocena wg lekarza	67 (17)	67 (18)	67 (19)
	Ogólna ocena wg chorego	67 (19)	66 (22)	66 (19)
	Ocena nasilenia bólu wg chorego	62 (22)	66 (23)	65 (19)
Wynik w skali HAQ-DI ^{&&&} , średnia (SD) [punkty]		1,71 (0,55)	1,74 (0,59)	1,78 (0,57)
Upośledzenie aktywności spowodowane RZS wg kwestionariusza WPAI-RA, średnia (SD) [%]		64,0 (19,6)	64,6 (23,1)/N=176	66,5 (21,4)
Liczba chorych, zatrudnionych w momencie przystąpienia do badania wg kwestionariusza WPAI-RA, n (%)		69 (39,7)	60 (34,1)/N=176	53 (30,1)
Obecność chorego w pracy, średnia (SD) [%]		47,6 (21,3)/N=69	44,6 (29,1)/N=60	47,6 (26,2)/N=53
Utrata wydajności pracy wg kwestionariusza WPAI-RA, średnia (SD) [%]		52,3 (22,8)/N=69	49,1 (30,1)/N=60	49,7 (26,7)/N=53
Absencja wg kwestionariusza WPAI-RA, średnia (SD) [%]		13,7 (24,9)/N=69	19,0 (29,7)/N=60	10,2 (23,3)/N=53
INTERWENCJA				
Interwencja badana:				

Badanie RA-BEACON (publikacje Genovese 2016[#], Smolen 2016, Genovese 2018)

BAR 4 mg: chorzy otrzymywali tabletkę BAR w dawce 4 mg p.o. raz dziennie oraz tabletkę PLC w dawce 2 mg p.o. raz dziennie;

W celu zachowania integralności oraz zaślepienia badania, w 16. tygodniu chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie oraz którzy zostali zrandomizowani do grupy BAR 4 mg, kontynuowali terapię, z odpowiednią bieżącą oceną odpowiedzi i stosowaniem towarzyszących leków w razie potrzeby. Terapię ratunkową prowadzono do 24. tygodnia.

BAR 2 mg: chorzy otrzymywali tabletkę BAR w dawce 2 mg p.o. raz dziennie oraz tabletkę PLC w dawce 4 mg p.o. raz dziennie;

W tygodniu 16. chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie oraz którzy zostali zrandomizowani do grupy BAR 2 mg przeszli na terapię ratunkową – chorzy otrzymywali tabletkę BAR w dawce 4 mg p.o. raz dziennie oraz tabletkę PLC w dawce 2 mg p.o. raz dziennie. Terapię ratunkową prowadzono do 24. tygodnia.

Chorzy z zaburzeniami czynności nerek, u których wartość eGFR wynosiła <60 ml/min/1,73 m², których przydzielono do grupy BAR 2 mg na początku badania, kontynuowali terapię, z odpowiednią bieżącą oceną odpowiedzi i stosowaniem towarzyszących leków w razie potrzeby.

Przejęcie chorego na terapię ratunkową było dozwolone tylko raz. Chory, który rozpoczął terapię ratunkową w tygodniu 16. i nie uzyskał odpowiedzi w tygodniu 20. został wyłączony z badania. Brak odpowiedzi w tygodniu 16 definiuje się jako brak poprawy o co najmniej 20% zarówno w zakresie tkliwych jak i obrzękniętych stawów, zarówno w tygodniu 14., jak i 16., w porównaniu z wartością wyjściową. W tygodniu 16. IVRS przydzielił terapię ratunkową na podstawie liczby tkliwych i obrzękniętych stawów. W tygodniu 20. terapia ratunkowa była oferowana chorym według uznania badacza na podstawie liczby tkliwych i obrzękniętych stawów.

Interwencja kontrolna: PLC: chorzy otrzymywali tabletkę PLC w dawce 2 mg p.o. raz dziennie oraz tabletkę PLC w dawce 4 mg p.o. raz dziennie;

W tygodniu 16. chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie oraz którzy zostali zrandomizowani do grupy PLC przeszli na terapię ratunkową – chorzy otrzymywali tabletkę BAR w dawce 4 mg p.o. raz dziennie oraz tabletkę PLC w dawce 2 mg p.o. raz dziennie. Terapię ratunkową prowadzono do 24. tygodnia.

Chorzy z zaburzeniami czynności nerek, u których wartość eGFR wynosiła <60 ml/min/1,73 m², których przydzielono do grupy PLC na początku badania, kwalifikowali się do leczenia ratunkowego z dawką BAR wynoszącą 2 mg.

Przejęcie chorego na terapię ratunkową było dozwolone tylko raz. Chory, który rozpoczął terapię ratunkową w tygodniu 16. i nie uzyskał odpowiedzi w tygodniu 20. został wyłączony z badania. Brak odpowiedzi w tygodniu 16 definiuje się jako brak poprawy o co najmniej 20% zarówno w zakresie tkliwych jak i obrzękniętych stawów, zarówno w tygodniu 14., jak i 16., w porównaniu z wartością wyjściową. W tygodniu 16. IVRS przydzielił terapię ratunkową na podstawie liczby tkliwych i obrzękniętych stawów. W tygodniu 20. terapia ratunkowa była oferowana chorym według uznania badacza na podstawie liczby tkliwych i obrzękniętych stawów.

Badany produkt oznaczono zgodnie z wymogami prawnymi danego kraju. Wszystkie badane produkty były przechowywane, inwentaryzowane, uzgadniane i niszczone zgodnie z obowiązującymi przepisami. Badane produkty były dostarczane przez firmę Lilly lub jej przedstawiciela zgodnie z aktualną Dobrą Praktyką Produkcyjną i były dostarczane z numerami partii, datami ważności i certyfikatami analizy (jeśli dotyczy). Badany produkt wydawano chorym w ośrodku badawczym. Opakowanie badanego produktu zawierało wystarczającą liczbę tabletek na możliwie najdłuższą przerwę między wizytami.

Leczenie wspomagające: Podczas badania należy unikać dodatkowych leków, chyba że jest to wymagane w leczeniu AE lub leczeniu trwającego schorzenia. Badacze powinni przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych. Jeśli pojawi się potrzeba stosowania innych leków towarzyszących, przerwanie leczenia lub przerwanie badania zależy od decyzji badacza po konsultacji z firmą Lilly (lub osobą przez nią wyznaczoną).

Po przejściu na terapię ratunkową dozwolone było dodanie nowych NLPZ, kortykosteroidów i/lub leków przeciwbólowych lub, wg uznania badacza, zwiększenie dawki jednocześnie stosowanych NLPZ, kortykosteroidów i/lub leków przeciwbólowych.

Chorych, którzy nie otrzymali jeszcze szczepionki przeciwko wirusowi półpaśca w momencie rozpoczęcia badania, zachęca się do przyjęcia szczepionki. Lilly dostarczy tę szczepionkę, jeśli będzie dostępna. Po otrzymaniu żywej szczepionki przeciwko półpaścowi wszyscy chorzy muszą odczekać co najmniej 30 dni przed randomizacją.

Leczenie wspomagające DMARD w trakcie badania jest wymagane, jak opisano poniżej oraz w kryteriach włączenia i wykluczenia:

- chorzy przyjmujący MTX p.o. muszą przyjmować MTX przez co najmniej 12 tygodni i przyjmować stałą dawkę 7,5 do 25 mg / tydzień (lub równoważną dawkę we wstrzyknięciu) przez co najmniej 8 tygodni przed

Badanie RA-BEACON (publikacje Genovese 2016[#], Smolen 2016, Genovese 2018)

- przystąpieniem do badania. Chorzy powinni pozostać na tej samej dawce MTX przez całe badanie; jednakże dawka MTX może być dostosowana ze względów bezpieczeństwa;
- chorzy mogą przyjmować jednocześnie hydroksychlorochinę lub sulfasalazynę. W przypadku przyjmowania hydroksychlorochiny (do 400 mg/dobę), sulfasalazyny (do 3000 mg/dobę), N (Arava®, Sanofi-Aventis, do 20 mg/dobę) lub azatiopryny (do 150 mg/dobę lub 2 mg/kg/dobę), chory musi przyjmować stałą dawkę przez co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania, a dawka musi pozostać stabilna przez cały czas trwania badania;
 - jednoczesne stosowanie NLPZ jest dozwolone podczas badania tylko wtedy, gdy chory przyjmował stałą dawkę przez co najmniej 6 tygodni przed planowaną randomizacją. Zwiększenie dawki NLPZ i/lub wprowadzenie nowych NLPZ jest niedozwolone w trakcie badania, chyba że chory otrzyma terapię ratunkową. Po przejściu na terapię ratunkową dozwolone jest dodanie nowych NLPZ lub zwiększanie dawek jednocześnie stosowanych NLPZ. W dowolnym momencie dozwolone jest zmniejszenie dawki i/lub zaprzestanie stosowania NLPZ;
 - w trakcie badania dozwolone jest jednoczesne stosowanie leków przeciwbólowych. Zwiększenie dawki środka przeciwbólowego i/lub wprowadzenie nowego leku przeciwbólowego w trakcie badania jest niedozwolone, chyba że chory otrzyma terapię ratunkową. Po przejściu na terapię ratunkową dozwolone jest dodanie nowych leków przeciwbólowych lub zwiększenie dawek stosowanych jednocześnie leków przeciwbólowych. W dowolnym momencie dozwolone jest zmniejszenie dawki i/lub zaprzestanie przyjmowania leków przeciwbólowych;
 - jeśli w trakcie badania wymagane jest nieprzewidziane dostawowe wstrzyknięcie glikokortykoidów, zostanie to odnotowane jako odstępstwo od protokołu, a takie stawy zostaną wykluczone z przyszłej oceny w pozostałej części badania;
 - w przypadku jednoczesnego podawania kwasu foliowego należy przestrzegać lokalnych standardów postępowania;
 - prednizon (lub jego odpowiednik) w dawce do 10 mg na dobę jest dozwolony, ale dawka musi być utrzymywana na stabilnym poziomie od 6 tygodni przed randomizacją do fazy leczenia badania, chyba że chory otrzyma terapię ratunkową. Po przejściu na terapię ratunkową dozwolone jest stosowanie nowych kortykosteroidów lub zwiększenie dawek stosowanych jednocześnie kortykosteroidów. Chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniej prednizonu (lub jego odpowiednika) przed randomizacją, nie powinni rozpoczynać leczenia kortykosteroidami podczas badania. W trakcie badania chorzy nie powinni otrzymywać innych kortykosteroidów o działaniu systemowym, w tym kortykosteroidów domięśniowych lub dostawowych. Dozwolone są kortykosteroidy miejscowe, donosowe, do oczu i wziewne.

Leczenie wspomagające zabronione w trakcie badania obejmuje:

- żywe szczepionki, w tym szczepionka przeciwko półpaścowi (nieżywe szczepionki sezonowe i/lub szczepienia interwencyjne, takie jak szczepienia przeciwko wścieklicznie lub tężcowi, są dozwolone);
- dowolną terapię biologiczną (TNF, IL-1, IL-6 lub terapia celowana w komórki T lub komórki B) dla dowolnego wskazania;
- dowolną terapię interferonem (Roferon-A, Intron-A, Rebetrone, Alferon-N, Peg-Intron, Avonex, Betaseron, Infergen, Actimmune, Pegasys);
- dowolny kortykosteroid podawany pozajelitowo we wstrzyknięciu domięśniowym lub dożylnym.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ocena remisji aktywności choroby;
- ocena występowania niskiej aktywności chorych;
- ocena występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów ACR;
- ocena aktywności choroby;
- ocena wskaźników ostrej fazy;
- ocena obrzęknięcia i bolesności stawów;
- ocena porannej sztywności stawów.
- ocena natężenia bólu;
- ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI;
- ocena nasilenia zmęczenia;
- ocena funkcjonalna chorych wg wskaźnika FACIT-F;
- ocena produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-RA;
- ocena jakości życia wg formularza SF-36;
- ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D;
- ocena profilu bezpieczeństwa.

Badanie RA-BEACON (publikacje Genovese 2016[#], Smolen 2016, Genovese 2018)

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe dotyczące chorych, którzy stosowali leczenie inne niż BAR w dawce 4 mg;
- inne punkty końcowe niespełniające kryteriów ekstrakcji wyników.

*czterech chorych (0,8%), 1 w grupie PLC i 3 w grupie BAR 4 mg, nie otrzymywało wcześniej żadnych bDMARD, wszyscy chorzy z wyjątkiem 2, którzy otrzymali biologiczny DMARD inny niż inhibitor TNF-alfa, otrzymali wcześniej inhibitor TNF-alfa

**grupa obejmuje zarówno chorych, którzy przyjmowali 1 inhibitor TNF-alfa, jak i chorych, którzy przyjmowali inhibitor TNF-alfa oraz inhibitor inny niż TNF-alfa

***stężenie powyżej normy zdefiniowano jako stężenie wyższe niż GGN=3 mg/l

^dawka ≤10 mg/dzień prednizonu lub jego odpowiednika

^obejmuje: tabalumab (13 chorych), okrelizumab (11 chorych), ofatumumab (3 chorych), iksekizumab (3 chorych), sekukinumab (3 chorych), sarilumab (1 chory), olokizumab (2 chorych), kanakinumab (2 chorych), interferon (1 chory), fostamatynib (15 chorych)

^^wynik pozytywny na obecność ACPA zdefiniowano jako wartość przekraczającą GGN, tj. >10 U/ml

&wynik pozytywny na obecność RF definiowano jako wartość przekraczającą GGN, tj. >14 IU/ml

&&wyniki ogólnej oceny wg lekarza, ogólnej oceny wg chorego i oceny nasilenia bólu wg chorego mieszczą się w zakresie od 0 do 100 mm na wizualno-analogowej skali VAS, przy czym wyższe wyniki wskazują na wyższy poziom zgłaszanej aktywności choroby lub bólu

&&&wyniki Kwestionariusza Oceny Zdrowia – Indeksu Niepełnosprawności (HAQ-DI) mieszczą się w zakresie od 0 do 3, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność

#uwzględniono również informacje zawarte w protokole badania

7.7.2. Badanie RA-BEYOND

Badanie RA-BEYOND (publikacje Van der Heijde 2018, Van der Heijde 2019, Smolen 2020)

METODYKA

Badanie przedłużone, jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, międzynarodowe, trwające

Opis przydziału chorych do grup: tak; w badaniu populację chorych leczonych w ramach badań RA-BEAM, RA-BEGIN, RA-BUILD oraz RA-BEACON przydzielono do stosowania BAR w dawce 2 lub 4 mg/dobę;

Opis utraty chorych z badania*: tak, w przypadku populacji chorych włączonych z badania RA-BUILD.

Na podstawie publikacji Van der Heijde 2018: w przypadku populacji chorych z badania RA-BUILD w badaniu RA-BEYOND utracono łącznie 31 (5,3%) chorych spośród 583 włączonych chorych, w tym 8 (4,2%) chorych spośród 189 chorych włączonych do badania z ramienia PLC badania RA-BUILD, 10 (5,0%) chorych spośród 200 chorych włączonych do badania z ramienia BAR 2 mg badania RA-BUILD oraz 13 (6,7%) chorych spośród 194 chorych włączonych do badania z ramienia BAR 4 mg badania RA-BUILD.

Na podstawie publikacji Van der Heijde 2019: w przypadku populacji chorych z badania RA-BUILD w badaniu RA-BEYOND utracono łącznie 13 (2,7%) chorych spośród 474 analizowanych chorych, w tym chorych 4 (2,5%) spośród 157 chorych włączonych do analizy z ramienia PLC badania RA-BUILD, 5 (3,0%) chorych spośród 165 chorych włączonych do analizy z ramienia BAR 2 mg badania RA-BUILD oraz 4 (2,6%) chorych spośród 152 chorych włączonych do analizy z ramienia BAR 4 mg badania RA-BUILD.

Na podstawie publikacji Van der Heijde 2019: w przypadku chorych z badania RA-BEAM w badaniu RA-BEYOND utracono łącznie 37 (9,3%) chorych spośród 398 chorych włączonych do badania z ramienia PLC→BAR, 11 (2,7%) chorych spośród 414 chorych włączonych do badania z ramienia BAR oraz 8 (2,9%) chorych spośród 279 chorych włączonych z ramienia ADA;

Wyniki dla populacji ITT: nie, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych podgrupy populacji mITT, która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę zaplanowanego leczenia;

W przypadku zmiennych kategoriowych (SDAI ≤11, SDAI ≤ 3,3 oraz HAQ-DI ≤ 0,5) przeprowadzono dwa rodzaje analiz: NRI (ang. *non-responder imputation analysis*), w której chorych, którzy przerwali leczenie klasyfikowano jako chorych bez uzyskanej odpowiedzi na leczenie oraz analizę *completer* opartą o chorych, dla których dostępne były dane w danym punkcie czasowym zgodnie z obserwacją [Smolen 2020].

Chorzy, u których w badaniach RCT wystąpiła konieczność zastosowania terapii ratunkowej lub zmienili terapię na BAR w dawce 4 mg byli analizowani w ramach grupy chorych, do której zostali oryginalnie zrandomizowani.

Badanie RA-BEYOND (publikacje Van der Heijde 2018, Van der Heijde 2019, Smolen 2020)

Dane zbierane po zastosowaniu terapii ratunkowej lub zmiany terapii były analizowane zgodnie z obserwacją [Smolen 2020].

W przypadku oceny progresji radiologicznej ocenianą populację stanowili chorzy, dla których dysponowano wynikiem badania radiologicznego na początku badania oraz z wykonanym co najmniej jednym radiogramem po badaniu radiograficznym przeprowadzonym w 1. roku obserwacji [Van der Heijde 2019];

Skala NICE: 7/8 (nie podano informacji, że chorych włączano kolejno);

Klasyfikacja AOTM: IID;

Sponsor: Eli Lilly and Company;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: 48 tygodni (publikacja Van der Heijde 2018), ok. 104 tygodnie (publikacja Van der Heijde 2019), 148 tygodni (publikacja Smolen 2020). W publikacji Smolen 2020 zamieszczono informację, że badanie zaprojektowane jest na 7 lat. W przypadku analizy *post-hoc* Smolen 2020 dane zbierano do 13 lutego 2018 roku. W przypadku publikacji Van der Heijde 2018 dane zbierano do 1 września 2016 roku;

Analiza statystyczna: dla porównań międzygrupowych poziom istotności wynosił $p < 0,05$ (dwustronny).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ znaczące niekontrolowane nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych;
- ⊕ rozpoznana nadwrażliwość na BAR;
- ⊕ niestabilny stan kliniczny, który w opinii badacza może stanowić ryzyko w stosowaniu BAR 4 mg;
- ⊕ całkowite przerwanie leczenia BAR w badaniu RCT.

Dane demograficzne* – chorzy włączeni do badania RA-BEYOND wcześniej leczeni w ramach badania RA-BEAM (publikacja Van der Heijde 2019)

Parametr	BAR 4 mg	ADA	PLC
Liczba chorych	385	263	361
Wiek, średnia (SD) [lata]	52,9 (11,8)	52,7 (11,9)	52,3 (11,5)
Mężczyźni, n (%)	84 (21,8)	63 (24,0)	81 (22,4)
Rasa biała, n (%)	243 (63,1)	161 (61,2)	223 (61,8)
Czas od rozpoznania RZS, mediana [lata]	5,6	5,8	6,4
Liczba obrzękniętych stawów spośród 66 poddanych ocenie, średnia (SD)	14,9 (8,4)	15,0 (8,7)	14,8 (8,5)
Liczba bolesnych stawów spośród 68 poddanych ocenie, średnia (SD)	23,2 (12,9)	22,8 (13,6)	22,6 (13,0)
Wynik w skali CDAI, średnia (SD)	37,73 (12,07)	37,39 (13,05)	37,00 (12,47)
Wynik w skali SDAI, średnia (SD)	39,99 (12,80)	39,54 (13,42)	38,82 (12,67)
Wynik w skali HAQ-DI, średnia (SD)	1,55 (0,68)	1,54 (0,70)	1,50 (0,68)

Badanie RA-BEYOND (publikacje Van der Heijde 2018, Van der Heijde 2019, Smolen 2020)			
Wynik w skali DAS28-hsCRP, średnia (SD)	5,74 (0,93)	5,71 (0,95)	5,64 (0,92)
Stosowanie GKS, n (%)	217 (56,4)	154 (58,6)	224 (62,0)
Dane demograficzne* – chorzy włączeni do badania RA-BEYOND wcześniej leczeni w ramach badania RA-BUILD (publikacja Van der Heijde 2019)			
Parametr	BAR 4 mg	BAR 2 mg	PLC
Liczba chorych	152	165	157
Wiek, średnia (SD) [lata]	52,3 (11,5)	52,1 (12,1)	51,9 (12,3)
Mężczyźni, n (%)	28 (18,4)	35 (21,2)	25 (15,9)
Rasa biała, n (%)	99 (65,1**)	115 (69,7)	113 (72,0)
Czas od rozpoznania RZS, mediana [lata]	4,5	3,4	3,0
Liczba obrzękniętych stawów spośród 66 poddanych ocenie, średnia (SD)	13,4 (7,2)	13,1 (8,0)	13,0 (6,7)
Liczba bolesnych stawów spośród 68 poddanych ocenie, średnia (SD)	23,1 (13,6)	22,1 (13,7)	24,5 (15,0)
Wynik w skali CDAI, średnia (SD)	35,73 (11,86)	35,47 (12,85)	35,89 (11,72)
Wynik w skali SDAI, średnia (SD)	37,12 (12,20)	37,23 (13,22)	37,55 (11,89)
Wynik w skali HAQ-DI, średnia (SD)	1,48 (0,61)	1,48 (0,62)	1,51 (0,60)
Wynik w skali DAS28-hsCRP, średnia (SD)	5,49 (0,90)	5,49 (0,95)	5,56 (0,87)
Stosowanie GKS, n (%)	73 (48,0)	91 (55,2)	78 (49,7)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: BAR p.o. w dawce 4 mg raz/dobę (w publikacji Van der Heijde 2018 podano informację, że w przypadku badania RA-BUILD chorzy mogli stosować również dawkę 2 mg/dobę);</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli kontynuować stosowanie leków z grupy csDMARDs, NLPZ, leków przeciwbólowych i/lub GKS (w dawce ≤10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu).</p> <p>W publikacji Van der Heijde 2018 dotyczącej populacji badania RA-BUILD włączonej do badania RA-BEYOND podano informację, że chorzy z wynikiem w skali CDAI >10 po ≤3 miesiącach terapii (liczonej od momentu kwalifikacji do badania RA-BEYOND) mogli otrzymać leczenie ratunkowe, tj. BAR w dawce 4 mg. Po zastosowaniu terapii ratunkowej wszyscy chorzy otrzymywali BAR w dawce 4 mg i pozostali zaślepieni względem wcześniej przypisanego leczenia. Stosowanie leków z grupy bDMARDs w badaniu RA-BEYOND było niedozwolone.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ częstość występowania remisji aktywności choroby ⊕ częstość występowania niskiej aktywności chorych; ⊕ ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI; ⊕ ocena progresji radiologicznej; 			

Badanie RA-BEYOND (publikacje Van der Heijde 2018, Van der Heijde 2019, Smolen 2020)

- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ ocena punktów końcowych dotyczących chorych, którzy w badaniach RCT stosowali leczenie inne niż BAR w dawce 4 mg;
- ⊗ ocena punktów końcowych dotyczących chorych z badania RA-BEGIN;
- ⊗ pozostałe punkty końcowe inne niż wymienione jako uwzględnione.

*przedstawiono opis utraty z badania oraz dane demograficzne tylko dla populacji chorych pochodzących z badań RCT, które spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy

**w publikacji przedstawiono odsetek równy 65,6%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.7.3. Badanie Fitton 2020

Badanie Fitton 2020

METODYKA

Badanie obserwacyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;

Dane zbierano prospektywnie w bazie danych ośrodka dla wszystkich chorych na RZS. Dodatkowo analizowano retrospektywne dane zebrane z opisów klinicznych i rekordów elektronicznych w przypadku chorych, którzy leczeni byli TOF w ramach programu wczesnego dostępu do leków;

Należy odnotować, że badanie nie miało na celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa BAR vs TOF, dlatego podgrupa chorych stosujących TOF nie stanowi grupy kontrolnej dla baricytynibu;

Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych z ośrodka *Leeds Teaching Hospitals NHS Trust*, którzy od listopada 2014 roku do listopada 2019 stosowali inhibitory JAK. Chorych podzielono na podgrupy względem stosowanego inhibitora JAK (baricytynib lub tofacytynib);

Skala NICE: 6/8 (odjęto 1 punkt za prowadzenie badania w jednym ośrodku oraz 1 punkt za brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);

Opis utraty chorych z badania: tak, utracono dwóch chorych z okresu obserwacji. Z kolei 15 (21,7%) spośród 69 chorych przerwało terapię BAR z powodu braku skuteczności oraz 14 (25,9%) spośród 54 chorych przerwało leczenie TOF z powodu braku skuteczności;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: National Institute for Health Research Leeds Biomedical Research Centre;

Liczba ośrodków: 1;

Okres obserwacji: 6 miesięcy

Analiza statystyczna: b/d;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ rozpoznanie RZS;
- ⊗ stosowanie wcześniej dwóch csDMARDs z niepowodzeniem.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ b/d.

Dane demograficzne

Parametr	Wszyscy chorzy	BAR	TOF*
Liczba chorych	123	69	54
Mężczyźni, n (%)	29 (23,6)	15 (21,7)	14 (25,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]	57,2 (14,3)	55,8 (14,3)	59,1 (14,0)
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [miesiące]	16 (7)	14 (8)	17 (5)

Badanie Fitton 2020				
Seropozytywność (dodatni wynik na obecność ACPA i/lub RF), n (%)		90 (73,2)	49 (71)	41 (75,9)
Równoczesne stosowanie csDMARD, n (%)	Jakikolwiek csDMARD	73 (59,3)	39 (56,5)	34 (63,0)
	MTX	54 (43,9)	27 (39,1)	27 (50,0)
	Inny	19 (15,4)	12 (17,4)	7 (13,0)
Liczba wcześniej stosowanych terapii celowanych, mediana (zakres)		3 (0; 9)	3 (0; 9)	4 (0; 8)
Brak uprzedniego leczenia celowanego, n (%)		11 (8,9)	10 (14,5)	1 (1,9)
Stosowanie uprzednio tylko inhibitorów TNF-alfa, n (%)		13 (10,6)	9 (13,0)	4 (7,4)
Stosowanie 1 klasy leków terapii celowanej innych niż inhibitory TNF-alfa, n (%)		8 (6,5)	5 (7,2)	3 (5,6)
2 klasy leków terapii celowanej, n (%)		20 (16,3)	13 (18,8)	7 (13,0)
3 klasy leków terapii celowanej, n (%)		39 (31,7)	18 (26,1)	21 (38,9)
4 klasy leków terapii celowanej, n (%)		26 (21,1)	8 (11,6)	18 (33,3)
5 klas leków terapii celowanej, n (%)		6 (4,9)	6 (8,7)	0 (0,0)
Stosowanie w przeszłości inhibitora interleukiny-6, n (%)		76 (61,8)	37 (53,6)	39 (72,2)
Przyczyna niepowodzenia uprzedniej terapii celowanej, n (%)	Pierwotny brak odpowiedzi	16 (13,0)	8 (11,6)	8 (14,8**)
	Wtórny brak odpowiedzi	20 (16,3)	14 (20,3)	6 (11,1****)
	Pierwotny brak odpowiedzi i wtórny brak odpowiedzi	22 (17,9)	6 (8,7)	15 (27,8^)
	Wystąpienie zdarzenia niepożądanego	8 (6,5)	6 (8,7)	2 (3,7^^)
	Wszystkie powyżej wymienione	48 (39,0)	25 (36,2)	23 (42,6^^^)
Wynik w skali DAS28, średnia (SD)		5,62 (1,14)	5,45 (1,04)	5,85 (1,23)
Ogólna ocena zdrowia w skali VAS, średnia (SD)		77,01 (17,97)	74,89 (17,06)	79,63 (18,87)
Stężenie CRP, średnia (SD)		26,33 (39,81)	22,3 (33,05)	31,58 (47,12)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD)		14,30 (7,84)	13,65 (7,32)	15,13 (8,46)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)		6,50 (5,13)	5,77 (4,95)	7,45 (5,26)
INTERWENCJA				

Badanie *Fitton 2020*

Interwencja badana: inhibitory JAK (w tym BAR i TOF). Mając na uwadze obserwacyjny charakter badania prawdopodobnie chorzy stosowali BAR i TOF zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego dla poszczególnych leków;

Interwencja kontrolna: n/d;

Leczenie wspomagające: odsetek chorych równocześnie stosujących csDMARDs przedstawiono powyżej w tabeli.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe oceniane w podgrupie chorych stosujących BAR.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe oceniane zbiorczo dla chorych stosujących BAR i TOF;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w podgrupie chorych stosujących TOF.

*mając na uwadze analizowaną interwencję odstąpiono od przedstawiania charakterystyki chorych stosujących TOF w ramach programu wczesnego dostępu do leczenia

**w publikacji podano wartość 15,1%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w publikacji podano wartość 11,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^w publikacji podano wartość 28,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^w publikacji podano wartość 3,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^^w publikacji podano wartość 40,4%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.7.4. Badanie *Guidelli 2020*

Badanie <i>Guidelli 2020</i>							
METODYKA							
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, kohortowe, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;</p> <p>Przydział chorych do grup: wszyscy chorzy otrzymywali BAR, dla celów analizy chorych podzielono na podgrupy ze względu na wcześniejszą terapię (chorzy nieleczeni bDMARD vs chorzy po niepowodzeniu bDMARD) oraz ze względu na równoczesne stosowanie MTX (tak vs nie);</p> <p>Skala NICE: 6/8 (nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia z badania oraz brak informacji, że chorzy włączano kolejno do badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, z badania utracono łącznie 132 (29,6%) spośród 446 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 74 (16,6%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia; ⊗ 58 (13,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych; <p>Klasyfikacja AOTMI: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 11 ośrodków we Włoszech;</p> <p>Okres obserwacji: 48 tygodni (12 miesięcy w okresie: czerwiec 2018 – listopad 2019);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej wyniósł $p < 0,05$. Wyniki uzyskane w podgrupach chorych porównywano za pomocą testów Wilcoxona, Manna-Whitneya i Chi-kwadrat Pearsona. W celu wyznaczenia wskaźnika utrzymywania się chorych na terapii przeprowadzono analizę czasu do wystąpienia zdarzenia Kaplana Meyera. Analizę jednowymiarową zastosowano do wyboru zmiennej do oceny modeli proporcjonalnego ryzyka Coxa z wieloma zmiennymi (zastosowano wartość odcięcia $p < 0,25$); wszystkie analizy były dwustronne i wykonane przy użyciu programu STATA;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>							
POPULACJA							
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.; ⊗ spełnienie kryteriów rozpoznania RZS wydanych przez ACR w 2010 r. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 							
Dane demograficzne							
Parametr	BAR						
	Wszyscy chorzy	Chorzy nieleczeni bDMARD			Chorzy po niepowodzeniu bDMARD		
		Ogółem	Niestosujący MTX	Stosujący MTX	Ogółem	Niestosujący MTX	Stosujący MTX
Liczba chorych	446	150	64	86	296	153	143
Wiek, mediana (IQR) [lata]	59 (51; 67)	56 (49; 66)%	57 (50; 68)	55 (48; 64)	60 (53; 68)	60 (54; 69)	60 (53; 68)
Mężczyźni, n (%)	84 (18,8)	39 (26,0)	13 (20,3)	26 (30,2)	45 (15,2)	21 (13,7)	24 (16,8)

Badanie <i>Guidelli 2020</i>								
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]	9 (4; 16)	4 (1; 9)%	5 (1;10)	3,5 (1; 9)	12 (7;18)	12 (7; 19)	11 (7; 18)	
Wczesna choroba, trwająca <1 rok, n (%)	47 (10,5)	39 (26,0)%	16 (25,0)	23 (26,7)	8 (2,7)	2 (1,3)	6 (4,2)	
Liczba wcześniejszych bDMARD, średnia (SD)	1,9 (2,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2,9 (1,8)	2,8 (1,9)	2,9 (1,8)	
Pozytywny wynik testu na obecność ACPA, n (%)	292 (65,5)	100 (66,7)	38 (59,4)	62 (72,1)	192 (64,9)	90 (62,1)/ N=145	102 (76,1) /N=134	
Pozytywny wynik testu na obecność RF, n (%)	304 (68,2)	100 (66,7)	39 (60,9)	61 (70,9)	204 (68,9)	97 (63,4)	107 (74,8)%%	
Stosowanie GKS w wywiadzie, n (%)	327 (73,3)	109 (72,7)	47 (73,4)	62 (72,1)	218 (73,6)	117 (76,5)	101 (70,6)	
Dawka GKS, średnia (SD) [mg]	5,0 (4,7)	4,7 (4,5)	5,1 (4,6)	4,4 (4,4)	5,2 (4,9)	5,4 (5,0)	4,9 (4,7)	
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD)	7,6 (5,7)	7,4 (5,5)	7,8 (5,8)	7,0 (5,3)	7,7 (5,8)	7,2 (5,4)	8,1 (6,0)	
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	5,5 (4,5)	5,2 (3,9)	5,7 (4,0)	4,8 (3,9)	5,6 (4,7)	5,0 (3,7)	6,2 (5,5)	
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]	13,5 (19,4)	14,2 (16,5)	14,4 (17,4)	14,0 (15,8)	13,2 (20,7)	11,9 (21,5)	14,4 (19,8)	
Ocena ogólnego stanu zdrowia w skali VAS (0-10), średnia (SD) [punkty]	Ocena chorego	6,7 (2,2)	6,8 (2,0)	6,7 (2,0)	6,8 (2,0)	6,6 (2,3)	6,6 (2,3)	6,7 (2,3)
	Ocena lekarza	6,1 (2,0)	6,1 (1,8)	6,3 (2,0)	6,0 (1,6)	6,2 (2,2)	6,3 (2,2)	6,0 (2,2)
Ocena bólu w skali VAS (0-100), średnia (SD) [punkty]	67 (21)	67 (19)	63 (20)	69 (19)	68 (22)	65 (23)	71 (20)	
Ocena aktywności choroby na podstawie skali, średnia (SD) [punkty]	DAS28	4,67 (1,05)	4,68 (0,99)	4,78 (1,01)	4,61 (0,97)	4,67 (1,08)	4,56 (1,05)	4,79 (1,11)
	CDAI	25,8 (11,1)	25,4 (9,7)	26,4 (10,3)	24,7 (9,2)	26,0 (11,8)	25,1 (10,2)	26,9 (13,2)
Choroby współwystępujące	Kardiomopatia	56 (12,6*)	13 (8,7)%	9 (14,1)	4 (4,7^)	43 (14,5)	29 (19,0)	14 (9,8)%%

Badanie <i>Guidelli 2020</i>								
	Hipercholesterolemia	130 (29,1)	32 (21,3)%	16 (25,0)	16 (18,6)	98 (33,1)	55 (35,9)	43 (30,1)
	Nadciśnienie	156 (35,0)	47 (31,3)	22 (34,4)	25 (29,1)	109 (36,8)	60 (39,2)	49 (34,3 ^{##})
	Cukrzyca	38 (8,5)	7 (4,7)%	3 (4,7)	4 (4,7 [^])	31 (10,5)	16 (10,5)	15 (10,5)
	Nowotwór	27 (6,1 ^{**})	10 (6,7 ^{***})	7 (10,9)	3 (3,5)	17 (5,7)	9 (5,9)	8 (5,6)
	Utajona gruźlica	38 (8,5)	13 (8,7)	3 (4,7)	10 (11,6)	25 (8,4)	11 (7,2)	14 (9,8)
	Zakażenie VZV w wywiadzie	37 (8,3)	10 (6,7 ^{***})	5 (7,8)	5 (5,8)	27 (9,1)	13 (10,0)/ N=130	14 (13,0)/ N=108
INTERWENCJA								
<p>Interwencja badana: wszyscy chorzy stosowali BAR w dawce 4 mg/dzień;</p> <p>Interwencja kontrolna: n/d;</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować równocześnie MTX lub inny csDMARD oraz GKS.</p>								
PUNKTY KOŃCOWE								
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ aktywność choroby w skali DAS28-CRP i CDAI; ⊗ jakość życia; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niezgodne z zasadami ekstrakcji. 								

*w publikacji podano wartość 12,5%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji podano wartość 6,0%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w publikacji podano wartość 6,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

[^]w publikacji podano wartość 4,6%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{##}w publikacji podano wartość 35%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

%p<0,05 dla porównania choroby nieleczeni bDMARD vs choroby po niepowodzeniu bDMARD

%%p<0,05 dla porównania BAR+MTX vs BAR bez MTX

7.7.5. Badanie Spinelli 2020

Badanie Spinelli 2020		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;</p> <p>Skala NICE: 5/8 (badanie prowadzono w jednym ośrodku, nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia z badania, nie przedstawiono wyników w podziale na podgrupy chorych);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak. Wśród 59 chorych włączonych do badania, 52 chorych osiągnęło 4 tygodnie obserwacji, 50 chorych 12 tygodni obserwacji oraz 38 chorych 24 tygodnie. U 23 chorych możliwa była ocena w 48. tygodniu badania (ogólny wskaźnik pozostawania chorych w badaniu wynosił wówczas 74%). Mediana czasu utrzymywania się chorych na terapii wynosiła 24 (IQR: 36) tygodnie. Dwóch (3,8%) chorych spośród 52 chorych utracono z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Dziewięciu chorych przestało stosować BAR z powodu utraty skuteczności leczenia po medianie obserwacji 48 (IQR: 24) tygodnie. Dwóch chorych zakończyło terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych po 12 i 24 tygodniach, a także kolejnych dwóch chorych zakończyło udział w badaniu z powodu własnej decyzji. Nie utracono chorych z okresu obserwacji;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/d (w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego obserwacyjnego);</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 ośrodek we Włoszech (Sapienza Arthritis Centre);</p> <p>Okres obserwacji: mediana 48 tygodni (IQR 24) (w okresie: luty 2018 – grudzień 2019);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej wynosił $p < 0,05$ z dwustronnym przedziałem ufności. Zmienne ilościowe wyrażono jako medianę i rozstęp międzykwartyłowy (IQR). Sparowane zmienne nieparametryczne (porównania przed/po) porównano za pomocą testu Wilcoxa i testów Spearmana korelacji. Zmienne kategoryjne porównano za pomocą testu χ^2. W przypadku brakujących danych, wykorzystano pełną analizę przypadku (ang. <i>complete case analysis</i>);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ spełnienie kryteriów rozpoznania RZS wydanych przez ACR/EULAR w 2010 r.; ⊗ umiarkowana lub wysoka aktywność choroby; ⊗ niewystarczająca odpowiedź lub brak tolerancji na ≥ 1 csDMARD. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	BAR	
Liczba chorych	59	
Wiek, mediana (IQR) [lata]	58,1 (12,8)	
Mężczyźni, n (%)	9 (15,3)	
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [miesiące]	144 (135)	
BMI, mediana (IQR)	24,53 (5,9)	
Liczba wcześniejszych bDMARD, n (%)	0	9 (15,3)
	1	12 (20,3)
	2	16 (27,1)
	3	3 (5,1)

Badanie Spinelli 2020		
	≥ 4	19 (32,2)
Równoczesne stosowanie csDMARD, n (%)	Ogółem	31 (52,5)
	MTX	26 (83,9)/N=31
	Hydroksychlorochina	6 (19,4)/N=31
	LEF	2 (6,5)/N=31
	SSZ	3 (9,7)/N=31
Równoczesne stosowanie GKS, n (%)		46 (78,0)
Stosowanie BAR w monoterapii, n (%)		27 (45,8**)
Pozytywny wynik testu na obecność ACPA, n (%)		50 (84,7)
Pozytywny wynik testu na obecność RF, n (%)		48 (81,4*)
Dzienna dawka prednizonu, mediana (IQR)		5 (7,5)
Liczba bolesnych stawów, mediana (IQR)		8 (7)
Liczba obrzękniętych stawów, mediana (IQR)		4 (4)
Stężenie CRP, mediana (IQR) [mg/dl]		0,61 (1,2)
Wartość wskaźnika OB, mediana (IQR) [mm/h]		26 (39)
Ocena aktywności choroby w skali VAS (0-100 mm), mediana (IQR) [mm]	Ocena chorego	70 (30)
	Ocena lekarza	50 (20)
Ocena bólu w skali VAS (0-100 mm), mediana (IQR) [mm]		75 (25)
Ocena aktywności choroby na podstawie skali, mediana (IQR) [punkty]	DAS28-CRP	4,68 (1,5)
	CDAI	24 (12)
	SDAI	24,6 (14,3)
Wyniki badań laboratoryjnych na początku badania, mediana (IQR)	Całkowity cholesterol [mg/dl]	194 (59)
	Frakcja HDL [mg/dl]	64 (17,5)
	Stężenie triglicerydów [mg/dl]	89 (59,5)
	Stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,7 (0,21)
	Stężenie CPK [mg/dl]	56 (57,5)
	Liczba neutrofilii [komórki/mm ³]	3 810 (2 491)
	Liczba limfocytów [komórki/mm ³]	2 345 (1 097)
	Liczba płytek krwi [$\times 10^3$ komórek/mm ³]	278 (127)
	Stężenie hemoglobiny [g/dl]	12,2 (1,9)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: wszyscy chorzy stosowali BAR w dawce 4 mg/dzień;		
Interwencja kontrolna: n/d;		
Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować równocześnie csDMARD (MTX, hydroksychlorochina, LEF i SSZ) oraz GKS. Dokładne odsetki chorych stosujących terapię wspomagającą wymieniono wyżej w tabeli.		

Badanie Spinelli 2020

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ remisja choroby;
- ⊕ niska aktywność choroby;
- ⊕ zmiana aktywności choroby;
- ⊕ liczba bolesnych i obrzękniętych stawów;
- ⊕ zmiana wskaźnika stanu zapalnego na podstawie badania ultrasonograficznego;
- ⊕ ocena natężenia bólu w skali VAS;
- ⊕ ogólna ocena aktywności choroby przez chorego i lekarza;
- ⊕ częstość stosowania leczenia wspomagającego kortykosteroidami;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ wyniki dla 4 tygodni obserwacji;
- ⊕ inne niezgodne z zasadami ekstrakcji wyników.

*w publikacji podano wartość 81,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji podano wartość 48,2%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.7.1. Badanie ORAL Step

Badanie ORAL Step (publikacje Burmester 2013, Strand 2015, Charles-Shoeman 2016)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, z grupami równoległymi

Opis metody randomizacji: tak, randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem automatycznego internetowego lub telefonicznego systemu randomizacji (minimalny rozmiar bloku=6). Chorych przydzielono losowo w stosunku 2:2:1:1 do grup: TOF 5 mg 2 razy na dobę, TOF 10 mg 2 razy na dobę, PLC (3 mies.) → TOF 5 mg 2 razy na dobę oraz PLC (3 mies.) → TOF 10 mg 2 razy na dobę (chorzy we wszystkich grupach otrzymywali również stabilną dawkę MTX). W celu analizy TOF w porównaniu z PLC w miesiącach 0–3, dane z dwóch grup PLC analizowano łącznie;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: TOF dostarczany był w tabletkach 5 mg do samodzielnego podawania doustnego, z dopasowanymi tabletkami PLC zgodnie z przydzielonym leczeniem. Tabletki oznakowane były tak, że nie można było rozróżnić przyjmowanego leczenia;

Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie w grupach TOF 5 mg, TOF 10 mg i PLC utracono 88 (22,1%) z 399 randomizowanych chorych w tym:

- ⊕ w grupie TOF 5 mg – utracono 26 (19,5%) z 133 chorych:
 - w miesiącach 0-3: 2 (1,5%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,8%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
 - w miesiącach 3-6: 10 (7,5%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 8 (6,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (1,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i innych powodów, 1 (0,8%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;
- ⊕ w grupie TOF 10 mg – utracono 31 (23,1%) z 134 chorych:
 - w miesiącach 0-3: 3 (2,2%) chorych z innych powodów oraz 1 (0,7%) chorego z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych;
 - w miesiącach 3-6: 11 (8,2%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, po 5 (3,7%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu i innych powodów oraz 1 (0,7%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;
- ⊕ w grupie PLC → TOF 5 mg – utracono 13 (19,7%) z 66 chorych:
 - w miesiącach 0-3: 1 (1,5%) chorego z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych;
 - w miesiącach 3-6: po 3 (4,5%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności leczenia oraz innych powodów, 2 (3,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,5%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;

Badanie ORAL Step (publikacje Burmester 2013, Strand 2015, Charles-Shoeman 2016)

- ⊗ w grupie PLC → TOF 10 mg – utracono 18 (27,3%) z 66 chorych:
 - w miesiącach 0-3: po 2 (3,0%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i innych powodów i 1 (1,5%) chorego z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych;
 - w miesiącach 3-6: 6 (9,1%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 3 (4,5%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (3,0%) chorych z innych powodów, po 1 (1,5%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz zgonu chorego.

Wyniki dla populacji ITT³⁰: nie, analizowano populację FAS (ang. *full analysis set*), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę zaplanowanego leczenia oraz zostali poddani ocenie co najmniej jeden raz po rozpoczęciu leczenia;

Skala Jadad: 5/5;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Pfizer;

Liczba ośrodków: 82 (13 państw);

Okres obserwacji: 6 mies.;

Analiza statystyczna: w celu kontroli błędów typu I, każdy z trzech równoważnych pierwszorzędowych punktów końcowych oceniano w sposób sekwencyjny: wskaźniki odpowiedzi ACR20, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w HAQ-DI, wskaźniki DAS28 $< 2,66$. Błąd typu I był kontrolowany dla równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, gdy określono istotność statystyczną. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych i analiz *post-hoc* nie zastosowano kontroli błędu typu I, a istotność statystyczną określono jako $p < 0,05$. Obliczenia wielkości próby wykonano osobno dla każdego punktu końcowego: wielkość próby 396 chorych dała ponad 90% mocy dla każdego z trzech głównych punktów końcowych;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.;
- ⊗ rozpoznanie aktywnego RZS^M o nasileniu umiarkowanej lub wysokiej aktywności na podstawie kryteriów ACR 1987;
- ⊗ odnotowanie niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na leczenie ≥ 1 inhibitorem TNF-alfa;
- ⊗ stosowanie doustnie lub dożylnie MTX przez ≥ 4 miesiące przed otrzymaniem pierwszej dawki zaplanowanego leczenia. Dawki MTX musiały być stabilne przez co najmniej 6 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ przewlekłe lub nawracające zakażenia, w tym zakażenie *Mycobacterium tuberculosis* w postaci utajonej lub nieodpowiednio leczonej;
- ⊗ nowotwór złośliwy obecnie lub odnotowany w wywiadzie, z wyjątkiem odpowiednio leczonego lub usuniętego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry bez przerzutów lub raka szyjki macicy *in situ*;
- ⊗ nieprawidłowe wyniki parametrów:
 - ⊗ hemoglobina poniżej 90,0 g/l;
 - ⊗ hematokryt poniżej 30%;
 - ⊗ liczba białych krwinek poniżej $3,0 \times 10^9/l$;
 - ⊗ bezwzględna liczba neutrofilii mniej niż $1,2 \times 10^9/l$;
 - ⊗ liczba płytek krwi mniejsza niż $100 \times 10^9/l$;
 - ⊗ szacunkowa szybkość przesączania kłębuszkowego poniżej 40 ml/min;
 - ⊗ całkowita aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub aminotransferaza alaninowa (ALT) ponad 1,5-krotność górnej granicy normy (GGN) w badaniu przesiewowym.

Dane demograficzne – wszyscy chorzy

Parametr	TOF 5 mg	TOF 10 mg	PLC
----------	----------	-----------	-----

³⁰ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Badanie <i>ORAL Step</i> (publikacje <i>Burmester 2013, Strand 2015, Charles-Shoeman 2016</i>)				
Liczba chorych		133	134	132
Mężczyźni, n (%)		20 (15,0)	18 (13,4)	26 (19,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		55,4 (11,5)	55,1 (11,3)	54,4 (11,3)
Rasa, n (%)	Biała	108 (81,2)	112 (83,6)	112 (84,8)
Czas trwania choroby, średnia (zakres) [lata]		13,0 (1,2; 55,0)	12,6 (0,7; 42,0)	11,3 (0,4; 47,0)
Dodatni wynik testu na obecność ACPA (>10 U/ml), n (%)		89 (68,5)/N=130	90 (69,8)/N=129	97 (75,8)/N=128
Dodatni wynik test na obecność RF (>14 IU/ml), n (%)		80 (60,6)/N=132	83 (61,9)	86 (65,6)/N=131
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) /66 ocenianych stawów		16,2 (10,1)	16,6 (9,9)	17,2 (10,7)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) /68 ocenianych stawów		28,4 (18,3)	27,6 (15,7)	28,2 (16,7)
Wynik wskaźnika HAQ-DI, średnia (SD)		1,6 (0,7)	1,5 (0,6)	1,6 (0,7)
Stężenie CRP, średnia (SD) [nmol/l]		183,8 (261,9)	149,5 (205,6)	159,1 (186,7)
Poziom OB, średnia (SD) [mm/godzinę]		47,8 (26,1)	45,2 (22,9)	46,7 (24,6)
Wynik w skali DAS28-CRP, średnia (SD)		5,4 (1,0)	5,3 (0,9)	5,4 (1,0)
Wynik w skali DAS28-ESR, średnia (SD)		6,5 (1,1)	6,4 (0,9)	6,4 (1,1)
Stosowanie wcześniej inhibitorów TNF-alfa, n (%)		132 (99,2)*	132 (98,5)**	132 (100,0)
Liczba stosowanych wcześniej inhibitorów TNF-alfa, n (%)	1	84 (63,2)***	90 (67,2)	86 (65,2)***
	2	37 (27,8)	30 (22,4)	37 (28,0)
	≥ 3	11 (8,3)	12 (9,0)	9 (6,8)
Stosowane wcześniej inhibitorów TNF-alfa, n (%)	Adalimumab	65 (48,9)	74 (55,2)	78 (59,1)
	Certolizumab	9 (6,8)	9 (6,7)	11 (8,3)
	Etanercept	65 (48,9)	57 (42,5)	57 (43,2)
	Golimumab	5 (3,8)	8 (6,0)	7 (5,3)
	Infliksimab	56 (42,1)	42 (31,3)	43 (32,6)
Wcześniejsze niepowodzenie stosowania inhibitorów TNF-alfa, średnia (SD)		1,5 (0,7)	1,4 (0,7)	1,5 (0,7)
Wcześniej stosowane leki biologiczne inne niż inhibitory TNF-alfa, n (%)		21 (15,8)	11 (8,2)	14 (10,6)
Stosowane wcześniej leków niebędących inhibitorami TNF-alfa, n (%)	Abatacept	15 (11,3)	8 (6,0)	11 (8,3)
	Anakinra	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
	Canakinumab	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rituximab	6 (4,5)	2 (1,5)	2 (1,5)
	Tocilizumab	5 (3,8)	4 (3,0)	3 (2,3)
MTX		131 (98,5)^	134 (100,0)	132 (100,0)

Badanie <i>ORAL Step</i> (publikacje <i>Burmester 2013, Strand 2015, Charles-Shoeman 2016</i>)				
Wcześniejsze stosowanie DMARDs, n (%)	Inne	53 (39,8)	37 (27,6)	33 (25,0)
Jednoczesne stosowanie leków przeciwmalarycznych, n (%)		12 (9,0)	7 (5,2)	5 (3,8)
Jednoczesne stosowanie GKS, n (%)		85 (63,9)	81 (60,4)	83 (62,9)
Jednoczesne stosowanie leków obniżających poziom lipidów, n (%)		2 (1,5)	3 (2,2)	4 (3,0)
LDL $\geq 3,37$ mmol/L, n (%)		36 (27,9)/N=129	33 (25,2)/N=131	33 (25,6)/N=129
Dane demograficzne (analiza zbiorcza Charles-Shoeman 2016 ^{^^^})				
Parametr		TOF 5 mg	TOF 10 mg	PLC
Liczba chorych		259	253	193
Mężczyźni, n (%)		41 (15,8)	43 (17,0)	35 (18,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]		54,7 (11,1)	54,9 (10,9)	54,0 (11,6)
Rasa kaukaska, n (%)		204 (78,8)	191 (75,5)	158 (81,9)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		77,3 (22,3)	77,4 (22,1)	78,9 (23,0)
Region geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone Ameryki	116 (44,8)	121 (47,8)	85 (44,0)
	Europa i Kanada	83 (32,0)	76 (30,0)	74 (38,3)
	Ameryka Łacińska	16 (6,2)	13 (5,1)	12 (6,2)
	Inny	44 (17,0)	43 (17,0)	22 (11,4)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		12,1 (9,1)	12,6 (8,6)	11,2 (8,6)
Wskaźnik BMI, średnia (SD)		29,0 (7,7)	28,8 (7,3)	29,3 (7,6)
Dodatni wynik testu na obecność RF, n (%)		169 (65,3 ^{###})	169 (66,8 ^{##})	120 (62,2)
Dodatni wynik testu na obecność ACPA (≥ 60 jednostek), n (%)		164 (63,3 ^s)	165 (65,2 ^{ss})	121 (62,7)
Wynik w skali DAS28-OB, średnia (SD) [#]		6,5 (1,0)	6,5 (0,9)	6,4 (1,1)
Wynik w skali HAQ-DI, średnia (SD) [#]		1,6 (0,6)	1,5 (0,6)	1,6 (0,6)
Wynik w skali SDAI, średnia (SD) [#]		40,7 (13,4)	39,8 (13,2)	39,9 (13,7)
Wynik w skali CDAI, średnia (SD) [#]		38,6 (12,5)	37,8 (12,3)	38,3 (13,3)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD) [#]		28,8 (16,7)	27,6 (15,8)	27,8 (16,9)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD) [#]		16,1 (9,4)	16,5 (10,2)	16,8 (10,6)
Ocena bólu w skali VAS, średnia (SD) [#]		64,3 (21,9)	61,4 (21,4)	60,1 (23,5)
Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego w skali VAS, średnia (SD) [#]		64,4 (22,0)	61,5 (21,7)	61,2 (22,7)
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza w skali VAS, średnia (SD) [#]		65,1 (17,4)	62,5 (18,6)	63,4 (16,6)
Stężenie CRP, średnia [mg/l] [#]		19,6 (25,7)	18,8 (30,6)	15,7 (18,8)
Poziom OB, średnia (mm/godz.) [#]		47,1 (26,0)	49,1 (27,6)	45,7 (24,0)

Badanie <i>ORAL Step</i> (publikacje <i>Burmester 2013, Strand 2015, Charles-Shoeman 2016</i>)				
Wcześniejsze stosowanie MTX, n (%)		246 (95,0)	230 (90,9)	186 (96,4)
Wcześniejsze stosowanie csDMARDs innych niż MTX, n (%)		129 (49,8)	121 (47,8)	64 (33,2)
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF-alfa, n (%)		244 (94,2)	246 (97,2)	185 (95,9)
Wcześniejsze stosowanie innych bDMARDs, n (%)	Ogółem	62 (23,9)	49 (19,4)	39 (19,7)
	Abatacept	33 (53,2)/N=63	33 (67,3)/N=49	23 (59,0)/N=39
	Anakinra	6 (9,7)/N=63	3 (6,1)/N=49	3 (7,7)/N=39
	Rytuksymab	16 (25,8)/N=63	11 (22,4)/N=49	7 (17,9)/N=39
	Tocilizumab	14 (22,6)/N=63	12 (24,5)/N=49	7 (17,9)/N=39
	Inne	6 (9,7)/N=63	2 (4,1)/N=49	2 (5,1)/N=39
Liczba stosowanych inhibitorów TNF-alfa (wśród chorych wcześniej niestosujących innych bDMARDs), n (%)	Ogółem	197 (76,1)	204 (80,6)	155 (80,3)
	1	120 (60,9)/N=197	140 (68,6)/N=204	97 (62,6)/N=155
	Kilka	77 (39,1)/N=197	64 (31,4)/N=204	58 (37,4)/N=155
Leki bDMARDs inne niż inhibitory TNF-alfa (wśród chorych wcześniej niestosujących inhibitorów TNF-alfa), n (%)		15 (5,8)	7 (2,8)	8 (4,1)
Stosowanie jednocześnie inhibitora TNF-alfa oraz innego leku bDMARDs, n (%)	Ogółem	47 (18,1)	42 (16,6)	30 (15,5)
	1 inhibitor TNF-alfa i inny lek bDMARD	25 (53,2)/N=47	15 (35,7)/N=42	17 (56,7)/N=30
	Kilka inhibitorów TNF-alfa i innych leków bDMARDs	22 (46,8)/N=47	27 (64,3)/N=42	13 (43,3)/N=30
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: TOF w dawce 5 mg 2 razy na dobę; TOF w dawce 10 mg 2 razy na dobę</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC (3 mies.) → TOF 5 mg 2 razy na dobę; PLC (3 mies.) → TOF 10 mg 2 razy na dobę</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>Chorzy stosowali MTX w stabilnych dawkach 7,5–25 mg/tydzień (doustnie lub pozajelitowo). Dozwolono także stosowanie leków przeciwmalarycznych, również w stabilnych dawkach (przez co najmniej 8 tygodni przed podaniem pierwszej dawki zaplanowanego leczenia). Inne leki z grupy DMARDs (biologiczne lub nie biologiczne) były niedozwolone – stosowanie tych leków zostało zakończone przed pierwszym podaniem dawki zaplanowanej terapii. Leki z grupy NLPZ, selektywnych inhibitorów COX-2 lub glikokortykoidów (dawka ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu) były dozwolone do stosowania, ale należało przyjmować ich stabilną dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki zaplanowanej terapii, a także schemat ich dawkowania powinien być stabilny w czasie 3 mies.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby; ⊗ ocena w skali DAS28; ⊗ odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR; ⊗ ocena natężenia bólu; 				

Badanie *ORAL Step* (publikacje *Burmester 2013, Strand 2015, Charles-Shoeman 2016*)

- ⊗ ocena aktywności choroby (ocena chorego);
- ⊗ ocena jakości życia:
- ⊗ ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI;
- ⊗ ocena jakości życia wg formularza SF-36;
- ⊗ ocena funkcjonalna chorych wg formularza FACIT-F;
- ⊗ ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe w przypadku których nie było możliwe wykonania porównania pośredniego vs BAR;
- ⊗ inne punkty końcowe niezgodne z zasadami ekstrakcji.

*jeden chory przypisany do grupy otrzymującej TOF 5 mg był wcześniej leczony biopodobną wersją etanerceptu

**dwóch chorych przydzielono do leczenia TOF 10 mg dwa razy dziennie nie było wcześniej leczonych inhibitorami TNF (metotreksat, n=1; metotreksat plus sulfasalazyna, n=1)

***u jednego chorego w grupie TOF 5 mg i u dwóch chorych w grupie leczonej TOF 10 mg nie wystąpiło niepowodzenie leczenia

^dwóch chorych przypisanych do sekwencji leczenia TOF 5 mg otrzymywało metotreksat przed badaniem przesiewowym

^aktywną chorobę zdefiniowano jako ≥ 6 bolesnych i ≥ 6 obrzękniętych stawów (68/66 oceniających) oraz OB >28 mm/h lub CRP >7 mg/l ($>66,67$ nmol/l)

^^w analizie zbiorczej *Charles-Shoeman 2016* uwzględniono również populację badania *ORAL Step*, jednak dokładna liczba chorych pochodząca z tego badania nie jest znana. Mając na uwadze rozważaną populację chorych przedstawiono wyniki jedynie dla chorych po niepowodzeniu leczenia bDMARDs

#autorzy podali informację, że liczba chorych, których dotyczyły te parametry jest nieco niższa niż liczba wszystkich zrandomizowanych chorych

##w publikacji podano odsetek 66,7%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

###w publikacji podano odsetek 65,2%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$w publikacji podano odsetek 63,2%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$\$w publikacji podano odsetek 65,3%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

7.7.1. Badanie *RADIATE*

Badanie *RADIATE* (*Emery 2008, Strand 2012*)

METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, międzynarodowe, fazy III

Opis metody randomizacji: tak, chorych losowo przydzielono do grup przyjmujących tocilizumab (TCZ) w dawce 8 mg/kg, TCZ 4 mg/kg lub placebo (PLC) wraz z metotreksatem (MTX) dożylnie co 4 tygodnie;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: nie, osoby oceniające były zaślepienie na dane takie jak poziom CRP, OB oraz przydział leczenia;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 81 (16,2%) z 499* zrandomizowanych chorych, w tym:

- z grupy TCZ 8 mg/kg utracono łącznie 23 (13,1%) ze 175 chorych, w tym: 11 (6,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 4 (2,3%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie;
- z grupy TCZ 4 mg/kg utracono łącznie 25 (15,3%) ze 163 chorych, w tym: 10 (6,1%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 6 (3,7%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie;
- z grupy PLC utracono łącznie 33 (20,6%) ze 160 chorych, w tym: 10 (6,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 19 (11,9%) chorych z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie;

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

Badanie RADIATE (Emery 2008, Strand 2012)

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę pierwszorzędowych punktów końcowych przeprowadzono u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (populacja ITT, N=489).

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*), obejmującej wszystkich chorych z populacji ITT z ≥ 1 oceną bezpieczeństwa po randomizacji;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: F Hoffmann-La Roche Ltd oraz Chugai Pharma KK;

Liczba ośrodków: b/d, ośrodki w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej;

Okres obserwacji: 24 tyg.;

Analiza statystyczna: obliczono, że wielkość próby równa 450 chorych, zapewni ponad 80% mocy do wykrycia różnicy 20 punktów między TCZ a grupą kontrolną w 24. tygodniu dla ACR20 oraz umożliwi analizę bezpieczeństwa i skuteczności.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego dla odpowiedzi ACR20 (z drugorzędowymi analizami odpowiedzi ACR50/70, DAS28 i wg EULAR) porównująca odsetek chorych w każdej z grup TCZ plus MTX z grupą PLC z odpowiedzią w 24. tygodniu została przeprowadzona z wykorzystaniem testu Cochran-Mantel-Haenszela χ^2 z dostosowaniem.

Chorzy poddani terapii ratunkowej lub z niewystarczającymi danymi do obliczenia zmiany wyniku ACR w określonym punkcie czasowym byli klasyfikowani jako niereagujący na leczenie w danym momencie.

Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych poszczególnych parametrów ACR i hemoglobiny podsumowano za pomocą statystyk opisowych, różnicę między grupami terapeutycznymi porównano za pomocą analizy wariancji z dostosowaniem.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.;
- ⊗ chorzy z aktywnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz brakiem odpowiedzi lub nietolerancją na jeden lub więcej antagonistów TNF w ciągu ostatniego roku;
- ⊗ aktywne RZS przez ≥ 6 miesięcy;
- ⊗ na początku badania: liczba obrzękniętych stawów (SJC) ≥ 6 , liczba tkliwych stawów (TJC) ≥ 8 i wartość CRP $> 1,0$ mg/dl lub OB > 28 mm/h;
- ⊗ przerwanie przyjmowania etanerceptu (> 2 tygodni), infliksymabu lub adalimumabu (> 8 tygodni), leflunomidu (> 12 tygodni) oraz DMARD innych niż metotreksat przed otrzymaniem badanego leku;
- ⊗ chorzy leczeni metotreksatem przez ≥ 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (stabilna dawka > 8 tygodni).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ terapia z zastosowaniem leków zmniejszających liczbę komórek;
- ⊗ niestabilny stan kliniczny;
- ⊗ inna niż RZS choroba zapalna w wywiadzie albo klasa funkcyjna RZS=4;
- ⊗ nowotwór złośliwy lub nawracające zakażenia w wywiadzie;
- ⊗ pierwotny lub wtórny niedobór odporności;
- ⊗ hemoglobina $< 8,5$ g/dl;
- ⊗ leukopenia, neutropenia, trombocytopenia;
- ⊗ nieprawidłowa czynność wątroby,
- ⊗ trójglicerydy > 10 mmol/l lub rozpoznana aktywna gruźlica;
- ⊗ rozpoznane zapalenie wątroby typu B lub zapalenie wątroby typu C.

Dane demograficzne[#]

Parametr	TCZ 8 mg/kg	TCZ 4 mg/kg	PLC
Liczba chorych	170	161	158
Mężczyźni ^{###} , n (%)	27 (15,9)	31 (19,3)	33 (20,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]	53,9 (12,7)	50,9 (12,5)	53,4 (13,3)

Badanie RADIATE (Emery 2008, Strand 2012)				
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		12,6 (9,3)	11,0 (8,5)	11,4 (9,2)
Liczba wcześniej stosowanych anti-TNF ^{###} , n (%)	1	85 (50,0)	76 (47,2)	66 (41,8)
	2	54 (31,8)	66 (41,0)	70 (44,3)
	>3	31 (18,2)	19 (11,8)	22 (13,9)
Wcześniejsza terapia anti-TNF ^{###} , n (%)	Etanercept	65 (38,2)	61 (37,9)	48 (30,4)
	Adalimumab	52 (30,6)	55 (34,2)	62 (39,2)
	Inflixymab	53 (31,2)	43 (26,7)	47 (29,7)
Liczba wcześniej stosowanych DMARD, średnia (SD)		1,9 (1,7)	2,0 (1,6)	2,1 (1,6)
Początkowa dawka MTX, średnia (SD) [mg/tydzień]		15,7 (4,4)	16,2 (4,5)	16,5 (4,8)
Jednoczesne stosowanie GKS ^{###} , n (%)		88 (51,8)	93 (57,8)	92 (58,2)
Wynik w skali DAS28, średnia (SD)		6,79 (0,93)	6,78 (0,97)	6,80 (1,06)
Obecny czynnik RF ^{###} , n (%)		134 (78,8)	118 (73,3)	119 (75,3)
Hemoglobina <DGN, n (%)		60 (35,3)	52 (32,3)	57 (36,1)
Liczba bolesnych stawów, średnia (SD)		31,7 (15,4)	31,3 (15,1)	30,4 (16,8)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)		18,9 (10,9)	19,5 (10,4)	18,9 (11,1)
Poziom OB, średnia (SD) [mm/h]		49,1 (27,9)	51,3 (28,3)	54,6 (32,7)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]		2,80 (3,37)	3,11 (3,61)	3,71 (4,12)
Wynik HAQ-DI ^{**} , średnia (SD)		1,7 (0,6)	1,7 (0,6)	1,7 (0,6)
Wynik VAS dot. bólu ^{***} , średnia (SD) [100 mm]		64,7 (20,6)	63,5 (22,2)	64,1 (21,8)
Wynik VAS wg chorych ^{***} , średnia (SD) [100 mm]		70,2 (20,0)	70,4 (23,8)	70,9 (21,1)
Wynik VAS wg lekarza, średnia (SD) [100 mm]		66,4 (18,0)	66,5 (16,1)	67,5 (16,1)
Wynik FACIT-F [^] , średnia (SD)		23,4 (11,7)	22,7 (12,2)	23,6 (11,1)
Wyniki SF-36 PCS/MCS ^{^^} , średnia (SD)	Wynik PCS	28,8 (7,2)	28,9 (7,9)	29,2 (6,6)
	Wynik MCS	41,9 (11,8)	40,8 (13,1)	40,5 (10,8)
Wynik SF-6D ^{^^^} , średnia (SD)		0,435	0,427	0,430
INTERWENCJA				
Interwencja badana: TCZ i.v. w dawce 8 mg/kg lub 4 mg/kg ^{##} co 4 tygodnie podawany w infuzji przez jedną godzinę;				

Badanie RADIATE (Emery 2008, Strand 2012)

Interwencja kontrolna: PLC i.v. co 4 tygodnie podawane w infuzji przez jedną godzinę;

Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy otrzymywali MTX (10–25 mg tygodniowo) i kwas foliowy. Inne DMARD nie były dozwolone. Chorzy mogli przyjmować doustne kortykosteroidy (w ustabilizowanej dawce 10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu) i/lub niesteroidowe leki przeciwzapalne.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby:
- ⊕ ocena w skali DAS28;
- ⊕ odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR;
- ⊕ ocena aktywności choroby w skali VAS;
- ⊕ ocena natężenia bólu odczuwanego przez chorego;
- ⊕ ocena jakości życia;
- ⊕ ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI;
- ⊕ ocena funkcjonalna chorych wg wskaźnika FACIT-F;
- ⊕ ocena bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe w przypadku których nie było możliwe wykonania porównania pośredniego vs BAR;
- inne punkty końcowe niezgodne z zasadami ekstrakcji.

*jeden chory z grupy PLC wycofał się po randomizacji, ale przed otrzymaniem jakiegokolwiek badanego leku z powodu alergii na lateks

**wyniki HAQ-DI wahały się od 0 do 3 (wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność)

***wynik mierzono na skali VAS w zakresie od 0 (brak bólu lub aktywności choroby) do 100 (maksymalna aktywność choroby)

^wyniki FACIT-F wahały się od 0 do 52 (wyższe wyniki oznaczają niższy poziom zmęczenia)

^^wyniki SF-36 PCS i MCS wahały się od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy), z wartościami normatywnymi=50

^^^wyniki SF-6D wahały się od 0,290 (najgorszy) do 1,000 (najlepszy)

#wartości normatywne (oparte na normach) przedstawiono dla wyników SF-36 PCS i MCS oraz SF-6D, wartości nietransformowane (nieznormalizowane) przedstawiono dla kryteriów odpowiedzi ACR i wyników FACIT-F

##jeden chory losowo przydzielony do grupy TCZ 4 mg/kg plus MTX otrzymał początkowo dawkę TCZ 6 mg/kg

###wartości obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 156.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Przegląd dotyczący porównania bezpośredniego			
<i>Atzeni 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Atzeni F., Talotta R., Nucera V., i in., <i>Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors</i> , Expert Review of Clinical Immunology Volume 14,2018
<i>Bacci 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca badań RA-BUILD i RA-BEAM, jednakże wyniki przedstawiono tylko dla ramienia BAR (pojedyncze ramię z badania), a w przypadku badania RA-BUILD wyniki przedstawiono łącznie dla dawkowania BAR 2 mg i 4 mg.	Bacci E.D., DeLozier A.M., Lin C. Y., i in., <i>Psychometric properties of the single-item measure, severity of worst tiredness, in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis</i> , Health and Quality of Life Outcomes (2017) 15:237
<i>Bacci 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do randomizowanych badań RA-BEAM i RA-BUILD, w której nie przedstawiono wyników w porównaniu z placebo. Zgodnie z zasadami ekstrakcji niniejszej analizy wyniki z badań RCT przedstawiano jedynie, gdy były dostępne dla ramienia interwencji badanej i komparatora.	Bacci E.D., DeLozier A.M., Lin C. Y., i in., <i>Psychometric properties of morning joint stiffness duration and severity measures in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis</i> , Health and Quality of Life Outcomes (2017) 15:239
<i>Bingham 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca konwersji wyników wskaźnika FACIT-F uzyskanych w badaniach dla BAR na wyniki wskaźnika PROMIS.	Bingham C.O., Bartlett S. J., Kannowski C., i in., <i>Conversion of FACIT-F to PROMIS® Fatigue Scores in Two Phase 3 Baricitinib Rheumatoid Arthritis Trials</i> , Arthritis Care Res (Hoboken) 21 January 2020
<i>Choy 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Choy E.H., <i>Effect of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug on fatigue in rheumatoid arthritis</i> , Rheumatology 2019;58:v51-v55
<i>Cohen 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Cohen M.D., Keystone E.C., <i>JAK Inhibitors for Rheumatoid Arthritis</i> , Curr Treat Options in Rheum (2015) 1:305–319
<i>Cohen 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz	Cohen S. B., <i>Safety profile of JAK inhibitors: a focus on baricitinib</i> , Rheumatology vol 2 June 2020

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Combe 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	List. Przedstawiono wyniki zbiorczej analizy pięciu badań dla BAR	Combe B., Balsa A., Sarzi-Puttini P., <i>Efficacy and safety data based on historical or pre-existing conditions at baseline for patients with active rheumatoid arthritis who were treated with baricitinib</i> , Ann Rheum Dis 2019;78:1135–1138. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214261
<i>D'Alessandro 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z udziałem niewielkiej liczbie chorych na RZS oraz na RZS ze śródmiąższowym zapaleniem płuc (łącznie 15 chorych). Nieznany jest stopień aktywności choroby u chorych.	d'Alessandro M., Perillo F., Refinia F.M., i in., <i>Efficacy of baricitinib in treating rheumatoid arthritis: Modulatory effects on fibrotic and inflammatory biomarkers in a real-life setting</i> , International Immunopharmacology 86 (2020) 106748
<i>Deprez 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne retrospektywne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Celem badania było wyznaczenie wskaźnika utrzymywania się chorych na terapii inhibitorami JAK (TOF i BAR) w 12. miesiącu, a także przedstawienie profilu skuteczności i bezpieczeństwa tych leków. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione łącznie dla TOF i BAR. Wyniki dotyczące utrzymywania się chorych na terapii BAR przedstawiono łącznie dla dawkowania 2 mg i 4 mg. Nie jest znana charakterystyka chorych pod względem wcześniejszego leczenia.	Deprez V., Le Monnier L., Sobhy-Daniel J.M., i in., <i>Therapeutic Maintenance of Baricitinib and Tofacitinib in Real Life</i> , J. Clin. Med. 2020,9, 3319
<i>Emery 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca badań dla BAR, w której oceniano wpływ tymczasowego przerywania leczenia (w warunkach badań klinicznych) na osiągnięty efekt terapeutyczny.	Emery P., Tanaka Y., Cardillo T., i in., <i>Temporary interruption of baricitinib: characterization of interruptions and effect on clinical outcomes in patients with rheumatoid arthritis</i> , Arthritis Research & Therapy (2020) 22:115
<i>Fleischmann 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza post-hoc do badania RA-BEGIN niespełniającego kryteriów włączenia niniejszej analizy.	Fleischmann R., Takeuchi T., Schiff M., i in. <i>Efficacy and safety of long-term baricitinib with and without methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: experience with baricitinib monotherapy continuation or after switching from methotrexate monotherapy or baricitinib plus methotrexate</i> , Arthritis Care Res (Hoboken) 2020 Aug;72(8):1112-1121

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Genovese 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca bezpieczeństwa terapii BAR dla okresu obserwacji wynoszącego 3 lata (mediana). Analiza zintegrowana, do której włączono badania niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy (badania dotyczące populacji azjatyckiej).	Genovese M. C., Smolen J.S., Takeuchi T., i.in., <i>Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 3 years of treatment: an updated integrated safety analysis</i> , Lancet Rheumatol 2020; 2: e347–57
<i>Harigai 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Harigai M., <i>Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis</i> , Rheumatology 2019;58:i34–i42
<i>Harigai 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca częstości występowania reaktywacji wirusa HBV u chorych leczonych BAR. Przedstawiono wyniki zbiorczo badań dla BAR, w tym badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Harigai M., Winthrop K., Takeuchi T., i.in. <i>Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis</i> , RMD Open 2020;6:e001095
<i>Kay 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza zbiorcza badań dla BAR. Nie przedstawiono oddzielnie wyników dla badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Kay J., Harigai M., Rancourt J., Changes i in. <i>Selected haematological parameters associated with JAK1/JAK2 inhibition observed in patients with rheumatoid arthritis treated with baricitinib</i> , RMD Open 2020;6:e001370
<i>Keystone 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja dotycząca przedłużonej fazy badania (OLE) Keystone 2015, włączonego do niniejszej analizy. W badaniu OLE chorzy przypisani do grupy 8 mg kontynuowali leczenie dawką 8 mg raz dziennie. Pozostali chorzy (tj. stosujący w badaniu Keystone 2015 dawki BAR 1, 2 i 4 mg) otrzymywali BAR w dawce 4 mg raz dziennie - dopuszczalne było zwiększenie dawki do 8 mg raz na dobę w tygodniu 28. lub 32. na podstawie decyzji badacza, jeśli u chorego występowało ≥ 6 bolesnych stawów i ≥ 6 obrzękniętych stawów. Chorzy, którzy ukończyli 76. tydzień byli poddawani przez kolejne 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki lub byli włączani do drugiego badania OLE (trwającego 52 tygodnie, tj. w tygodniach 76-128), w którym wszyscy chorzy otrzymywali BAR w dawce 4 mg raz na dobę niezależnie od wcześniej stosowanej dawki. Wyniki przedstawiono w zależności od stosowanej dawki w pierwszy i drugim badaniu OLE (grupa 4/4 mg oznaczała stosowanie przez chorego 4 mg BAR zarówno w pierwszym, jak	Keystone E.C., Genovese M.C., Schlichting D.E., i.in., <i>Safety and Efficacy of Baricitinib Through 128 Weeks in an Open-label, Longterm Extension Study in Patients with Rheumatoid Arthritis</i> , J Rheumatol. 2018 Jan;45(1):14-21

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		i drugim badaniu OLE; grupa 8/4 mg stosowanie w pierwszym badaniu 8 mg, a w drugim 4 mg BAR oraz grupa 4:8/4 mg stosowanie 4 mg BAR oraz zwiększenie dawki do 8 mg w pierwszym badaniu, następnie powrót do dawki 4 mg BAR w drugim badaniu). Żadna z ocenianych grup chorych nie odpowiada interwencji badanej niniejszej analizy.	
<i>Kremer 2017</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji oceniano szczegółowo wpływ BAR na profil lipidowy chorych w celu wskazania korelacji z pozostałymi efektami zdrowotnymi	Kremer J., Genovese M.C., Keystone E. i in., <i>Effects of Baricitinib on Lipid, Apolipoprotein, and Lipoprotein Particle Profiles in a Phase 2b Study in Patients with Active Rheumatoid Arthritis</i> , <i>Arthritis & Rheumatology</i> , <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2017 May; 69(5): 943-952.
<i>Meissner 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne typu rejestr (RABBIT), w którym prospektywnie poddawano obserwacji kohortę chorych na RZS, którzy rozpoczęli leczenie b/tsDMARD lub csDMARD po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym lekiem z grupy csDMARD. Rejestrowano częstość występowania porażenia nerwu twarzonego wśród chorych stosujących wymienione terapię. Przedstawiono tylko jeden wynik dotyczący baricytynibu, bez określenia stosowanej dawki, a także nie przedstawiono wyników osobno dla chorych po niepowodzeniu csDMARDs i bDMARDs.	Meissner Y., Schäfer M., Schneider M. i in., <i>Incidence of facial nerve palsies stratified by DMARD treatment in patients with rheumatoid arthritis: data from the RABBIT register.</i> , <i>Open</i> 2020; 6:e00140
<i>Peng 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa dla chorych leczonych baricytynibem, jednakże nie jest znane dawkowanie zastosowane u chorych, a także status wcześniejszego leczenia.	Peng L., Xiao K., Ottaviani S. i in., <i>A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for baricitinib.</i> , <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> 2020; 19: 11: 1505-1511
<i>Perrone 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzono w dwóch częściach: krótkiego niesystematycznego przeglądu literatury oraz retrospektywnego badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, jednakże nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki ocenianych chorych.	Perrone V., Losi S., Rogai V. i in., <i>Real-World Analysis of Therapeutic Patterns in Patients Affected by Rheumatoid Arthritis in Italy: A Focus on Baricitinib.</i> , <i>Rheumatol Ther</i> 2020; 7: 657–665
<i>Sagdeo 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące chorych na RZS leczonych BAR, którzy wcześniej nie stosowali lub stosowali w sposób ograniczony leki DMARDs.	Sagdeo A., Askari A., Morrissey H., Ball P.A., <i>Baricitinib in Rheumatoid Arthritis – Real World Cross-Sectional Study.</i> , <i>The Open</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Rheumatology Journal 2020; Volume 14: 3-8
Salgado 2013	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzono w dwóch częściach: krótkiego niesystematycznego przeglądu literatury oraz retrospektywnego badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, jednakże nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki ocenianych chorych.	Salgado E., Maneiro J.R., Carmona L., Gomez-Reino J.J., <i>Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis.</i> , Ann Rheum Dis. 2014 May; 73(5): 871-82
Schiff 2017	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące chorych na RZS leczonych BAR, którzy wcześniej nie stosowali lub stosowali w sposób ograniczony leki DMARDs.	Schiff M., Takeuchi T., Fleischmann R. i in., <i>Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment.</i> , Schiff et al. Arthritis Research & Therapy 2017; 19: 208
Sung 2020	Niewłaściwa populacja	Populacja chorych wcześniej nieleczonych DMARDs	Sung Y-K., Lee Y.H., <i>Comparative study of the efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib versus methotrexate for disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with rheumatoid arthritis.</i> , Zeitschrift für Rheumatologie 2020
Takeuchi 2019	Niewłaściwa interwencja	Publikacja dotycząca badania RA-BEYOND, w którym nie było ramienia PLC+csDMARD, a ramię BAR dotyczyło chorych o ścieżce leczenia BAR→BAR, PLC→BAR oraz ADA→BAR.	Takeuchi T., Genovese M.C., Haraoui B. i in., <i>Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study.</i> , Ann Rheum Dis 2019; 78: 171–178
Tanaka 2018	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca badania RA-BEAM, w której oceniano podgrupę chorych o ścieżce leczenia ADA→BAR. Na podstawie badania nie jest możliwe przedstawienie porównania BAR vs PLC wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Zgodnie z zasadami ekstrakcji nie przedstawiano wyników dla pojedynczych ramion badań randomizowanych.	Tanaka Y., McInnes I.B., Taylor P.C. i in., <i>Characterization and Changes of Lymphocyte Subsets in Baricitinib-Treated Patients With Rheumatoid Arthritis An Integrated Analysis.</i> , Arthritis & Rheumatology 2018; Vol. 70, No. 12: 1923–1932
Tanaka 2019	Niewłaściwa populacja	Zintegrowana analiza badań RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON i RA-BEYOND dotycząca charakterystyki i zmian w subpopulacjach limfocytów chorych leczonych BAR. Populacja badań RA-BEAM i RA-BUILD (populacja chorych, którzy nie stosowali wcześniej leczenia biologicznego) różni się od populacji chorych z badania RA-BEACON (populacja	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> , Ann Rheum Dis 2019; 78: 890–898

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		chorych po niepowodzeniu TNF-alfa) w zakresie statusu wcześniejszego leczenia. Zintegrowane wyniki tych badań nie spełniają kryteriów populacji niniejszej analizy.	
Tarp 2018	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym jedynym włączonym badaniem dla BAR jest badanie RA-BEGIN, niespełniające kryteriów włączenia niniejszej analizy (populacja chorych na RZS nieleczonych wcześniej csDMARDs)	Tarp S., Jørgensen 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; Vol.48 (6): 958-966
Vallejo-Yague 2020	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca bezpieczeństwa TOF i BAR na podstawie danych z bazy VigiBase. Nie jest znana charakterystyka chorych pod względem wcześniejszego leczenia lub aktywności choroby.	Vallejo-Yagüe E., Weiler S., Micheroli R., Burden A.M., <i>Thromboembolic Safety Reporting of Tofacitinib and Baricitinib: An Analysis of the WHO VigiBase.</i> , Drug Saf. 2020 Sep; 43(9): 881-891
Wells 2018	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc do badania RA-BEAM. W publikacji przedstawiono wyniki uwzględniając podział chorych na pochodzących z USA i z innych regionów świata.	Wells A.F., Greenwald M., Bradley J.D. i in., <i>Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in United States and Rest of World: A Subset Analysis.</i> , Rheumatology and Therapy 2018; Vol.5: 3–55
Winthrop 2020	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca bezpieczeństwa BAR. Wyniki zestawiono i przedstawiono łącznie z ośmiu badań randomizowanych dla BAR, w tym badań niespełniających kryteriów włączenia niniejszej analizy.	Winthrop K.L., Harigai M., Genovese M.C. i in., <i>Infections in baricitinib clinical trials for patients with active rheumatoid arthritis.</i> , Ann Rheum Dis 2020; 0: 1–8
Yang 2020	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca badania RA-BALANCE, w którym w większości brała udział populacja azjatycka.	Yang Y., Li X-F., Zhang X. i in., <i>Efficacy and Safety of Baricitinib in Chinese Rheumatoid Arthritis Patients and the Subgroup Analyses: Results from Study RA-BALANCE.</i> , Rheumatol Ther 2020; 7: 851–866
Zhang 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca zastosowania metodologii opartej na modelowaniu mogącej znaleźć zastosowanie w predykcji skuteczności różnych schematów dawkowania BAR oraz umożliwić wybór optymalnej dawki BAR do badań III fazy.	Zhang X., Chua L., Ernest C. i in., <i>Dose/Exposure-Response Modeling to Support Dosing Recommendation for Phase III Development of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis.</i> , CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2017; 6: 804–813
Przegląd dla komparatorów (TCZ i TOF)			

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Best 2020</i>	Niewłaściwy komparator	Publikacja do badania <i>ADACTA</i> , w którym porównywano TCZ z ADA.	Best J.H., Vlad S.C., Pei J., <i>Comparative Cost per Response for 4 Clinical Endpoints with Tocilizumab Monotherapy vs Adalimumab Monotherapy in a Head-to-Head Randomized Double-Blind Superiority Trial (ADACTA) in Patients with Rheumatoid Arthritis.</i> , <i>Rheumatol Ther</i> (2020) 7: 165–171
<i>Bijlsma 2016</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział brali chorzy wcześniej nieleczeni lekami z grupy DMARDs.	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> , Published Online June 7, 2016
<i>Bingham 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Celem badania była ocena wpływu TCZ na odpowiedź humoralną wywołaną przez szczepionkę. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo. Maksymalny okres obserwacji oceny bezpieczeństwa wynosił 20 tygodni, a więc był krótszy niż w przypadku badania <i>RADIATE</i> włączonego do analizy, dlatego odstąpiono od ekstrakcji wyników z tego badania.	Bingham C.O., Rizzo W., Kivitz A. i in., <i>Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA).</i> , <i>Ann Rheum Dis</i> 2015; 74: 818–822
<i>Bird 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji nie przedstawiono osobno wyników dla chorych wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa.	Bird P., Hall S., Nash P i in., <i>Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in Phase III randomised clinical trials of tofacitinib.</i> , <i>RMD Open</i> 2019; 5: e000742
<i>Burmester 2013a</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównywano TCZ w podaniu podskórnym z TCZ w podaniu dożylnym.	Burmester G.R., Rubbert-Roth A., Cantagrel A. i in., <i>A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study).</i> , <i>Ann Rheum Dis</i> 2014; 73: 69–74
<i>Burmester 2016</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównywano TCZ podawany dożylnie z TCZ podawanym podskórnym.	Burmester G.R., Rubbert-Roth A., Cantagrel A. i in., <i>Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA).</i> , <i>Ann Rheum Dis</i> 2016; 75: 68–74

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Carroll 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca zastosowania tocilizumabu u chorych z zawalem mięśnia sercowego.	Carroll M.B., Haller C., Smith C., <i>Short-term application of tocilizumab during myocardial infarction (STAT-MI)</i> ., Rheumatol Int. 2018 Jan; 38(1): 59-66
<i>Charles-Schoeman 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> . Do analizy zbiorczej włączono badanie <i>ORAL Step</i> oraz <i>ORAL Solo</i> . Wyniki badania <i>ORAL Step</i> włączonego do niniejszej analizy przedstawiono zbiorczo wraz z wynikami innych badań niespełniających kryteriów włączenia. W przypadku badania <i>ORAL Solo</i> zaprezentowano wynik dla populacji ogólnej, tj. nie przedstawiono wyników oddzielnie dla chorych leczonych wcześniej csDMARDs i bDMARDs.	Charles-Schoeman C., van der Heijde D., Burmester G.R. i in., <i>Effect of Glucocorticoids on the Clinical and Radiographic Efficacy of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Posthoc Analysis of Data from 6 Phase III Studies.</i> , The Journal of Rheumatology 2018; 45: 2:177-187
<i>Curtis 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Nie przedstawiono wyników oddzielnie dla chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.	Curtis J.R., Schulze-Koops H., Takiya L. i in., <i>Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis.</i> , Clinical and Experimental Rheumatology 2017; 35: 390-400
<i>Dörner 2019</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu wykluczano chorych, którzy stosowali wcześniej leczenie biologiczne.	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> ., Clinical and Experimental Rheumatology 2019; 37: 937-945
<i>Dougados 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Jednym z kryteriów wykluczenia w badaniu było stosowanie wcześniej leczenia biologicznego.	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>Dougados 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania ACT-RAY, w którym chorych leczonych MTX randomizowano do grupy otrzymującej dodatkowo TCZ (strategia <i>add-on</i>) lub do grupy TCZ+PLC (strategia <i>switch</i>).	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> , Ann Rheum Dis 2014;73:803–809

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Edwards 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy wcześniej nie stosowali leczenia biologicznego takiego jak inhibitory TNF-alfa.	Edwards C.J., Östör A.J.K., Naisbett-Groet B., Kiely P., <i>Tapering versus steady-state methotrexate in combination with tocilizumab for rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind trial.</i> , Rheumatology 2018; 57: 84-91
<i>Fautrel 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne.	Fautrel B., Zhu B., Taylor P.C. i in., <i>Comparative effectiveness of improvement in pain and physical function for baricitinib versus adalimumab, tocilizumab and tofacitinib monotherapies in rheumatoid arthritis patients who are naïve to treatment with biologic or conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: amatching-adjusted indirect comparison.</i> , RMD Open 2020; 6: e001131
<i>Finzel 2019</i>	Niewłaściwy komparator	Publikacja dotycząca badania REBONE, w którym porównywano TCZ z ADA.	Finzel S., Kraus S., Figueiredo C.P. i in., <i>Comparison of the effects of tocilizumab monotherapy and adalimumab in combination with methotrexate on bone erosion repair in rheumatoid arthritis.</i> , Ann Rheum Dis 2019; 78: 1186–1191
<i>Fleischmann 2012a</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania ORAL Solo dotyczącego TOF. Do badania włączano chorych, u których odnotowano niepowodzenie terapii co najmniej jednym lekiem innym niż biologiczny lub lekiem biologicznym DMARDs. W grupie chorych otrzymujących TOF w dawce 5 mg 14,0% było wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa, a 4,9% innymi lekami biologicznymi. W grupie chorych zrandomizowanych do ramienia PLC 19,7% chorych stosowało wcześniej inhibitory TNF-alfa oraz 8,2% chorych inne leki biologiczne. Dla podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa przedstawiono jeden wynik: odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 wystąpiła u 42,9% w grupie TOF oraz u 17,7% chorych w grupie PLC. Dodatkowo na Figure 4S przedstawiono liczbę chorych leczonych wcześniej biologicznie, u których odnotowano odpowiedź wg ACR20, jednakże nie podano całkowitej liczby chorych w tej podgrupie. Na podstawie dostępnego odsetka chorych z	Fleischmann R., Kremer J., Cush J. i in., <i>Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis.</i> , N Engl J Med 2012; 367: 495-507

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		odpowiedzią oraz liczby chorych wcześniej stosujących inhibitory TNF-alfa oraz leczenie biologiczne niemożliwe było precyzyjne oszacowanie liczby n i N chorych. Z uwagi na ryzyko popełnienia błędu odstąpiono od ekstrakcji tych wyników.	
<i>Fleischmann 2012b</i>	Niewłaściwa populacja	Kryteria wykluczenia w badaniu uwzględniały m.in. przerwanie terapii inhibitorem TNF-alfa z powodu braku skuteczności lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych.	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> , <i>Arthritis & Rheumatism</i> 2012; 64(3): 617–629
<i>Fleischmann 2017</i>	Niewłaściwy komparator	Publikacja do badania <i>ORAL Strategy</i> dotyczącego TOF. Badanie <i>non-inferiority</i> , w którym porównywano skuteczność TOF z ADA.	Fleischmann R., Mysler E., Hall S. i in., <i>Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial.</i> , <i>Lancet</i> 2017; 390: 457–68
<i>Fleischmann 2017a</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca badania <i>ORAL Scan</i> , w którym udział brali chorzy na RZS z niepowodzeniem leczenia MTX. Nie więcej niż 23% chorych w grupie stosowało wcześniej inhibitory TNF-alfa – nie przedstawiono oddzielnie wyników dla tej podgrupy chorych.	Fleischmann R., Mease P.J., Schwartzman S. i in., <i>Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group.</i> , <i>Clin Rheumatol</i> 2017; 36: 15–24
<i>Gabay 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Z badania wykluczano chorych, którzy wcześniej leczeni byli bDMARDs.	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> , <i>Lancet</i> . 2013 May 4; 381(9877):1541-50
<i>Garnero 2010</i>	Niewłaściwa populacja	Z badania wykluczano chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa.	Garnero P., Thompson E., Woodworth T., Smolen J.S. 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.</i> , <i>Arthritis &</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Rheumatism 2010; Vol. 62, No. 1: 33–43
<i>Genovese 2008</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca badania TOWARD. W badaniu wykluczano chorych, którzy wcześniej byli nieskutecznie leczeni inhibitorami TNF-alfa.	Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. i in., <i>Interleukin-6 Receptor Inhibition With Tocilizumab Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.</i> , <i>Arthritis & Rheumatism</i> 2008; Vol. 58, No. 10: 2968–2980
<i>Genovese 2014</i>	Niewłaściwy komparator	Publikacja dotycząca oceny skuteczności i bezpieczeństwa olokizumabu u chorych na RZS z niepowodzeniem leczenia inhibitorów TNF-alfa. Chorzy byli randomizowani do grupy PLC lub olokizumabu lub TCZ. W ramach analizy eksploracyjnej przeprowadzono porównanie TCZ z olokizumabem. Celem badania nie było porównanie skuteczności TCZ vs PLC.	Genovese M.C., Fleischmann R., Furst D i in., <i>Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised Phase IIb study.</i> , <i>Ann Rheum Dis</i> 2014; 73: 1607–1615
<i>Genovese 2016a</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali TOF w dawce 10 mg dwa razy dziennie.	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> , <i>Genovese et al. Arthritis Research & Therapy</i> (2016) 18: 145
<i>Genovese 2016b</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca populacji chorych pierwotnie włączonych do badania ORAL Standard. Jednym z kryteriów włączenia do badania był brak odnotowanego niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa w przeszłości.	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> , <i>Genovese et al. Arthritis Research & Therapy</i> (2016) 18: 145
<i>Gossec 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca francuskiego obserwacyjnego badania PEPS.	Gossec L., Steinberg G., Rouanet S., Combe B., <i>Fatigue in rheumatoid arthritis: quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS study.</i> , <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 2015; 33: 664-670
<i>Gottenberg 2016</i>	Niewłaściwy komparator	Publikacja dotycząca badania, w którym porównywano leki biologiczne inne niż inhibitory TNF alfa vs inhibitory TNF-alfa. W grupie leków biologicznych innych niż inhibitory TNF-alfa tocilizumab stosowało 48% chorych (dla chorych stosujących TCZ wybiórczo przedstawiono tylko pojedyncze wyniki).	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> , <i>JAMA.</i> 2016 Sep 20; 316(11): 1172-1180

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Gudmann 2018</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja dotycząca TCZ do badań <i>LITHE</i> oraz <i>RADIATE</i> . W publikacji przedstawiono wyniki biomarkerów metabolizmu kolagenu. Na podstawie tych punktów końcowych nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego z BAR.	Gudmann N.S., Junker P., Juhl P. i in., <i>Type IV collagen metabolism is associated with disease activity, radiographic progression and response to tocilizumab in rheumatoid arthritis.</i> , Clin Exp Rheumatol. Sep-Oct 2018; 36(5): 829-835.
<i>Hetland 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące chorych na RZS wcześniej nieleczonych.	Hetland M.L., Haavardsholm E.A., Rudin A. i in., <i>Active conventional biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial.</i> , BMJ 2020; 371
<i>Isaacs 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca badania <i>MEASURE</i> . Nie przedstawiono oddzielnie wyników dla chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego.	Isaacs J.D., Harari O., Kobold U. i in., <i>Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis.</i> , Arthritis Research & Therapy 2013, 15: R204
<i>Jones 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.	Jones G., Wallace T., McIntosh M. J. i in., <i>Five-year Efficacy and Safety of Tocilizumab Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Were Methotrexate- and Biologic-naive or Free of Methotrexate for 6 Months: the AMBITION Study.</i> , The Journal of Rheumatology 2017; 44: 2; 142-146
<i>Juhl 2018</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>RADIATE</i> , w której oceniano biomarker rozpadu kolagenu (C3M) oraz białka CRP (CRPM). Na podstawie tych punktów końcowych nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego BAR vs TCZ (brak takich danych dla BAR).	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 connective tissue turnover in the tocilizumab RADIATE study.</i> , Clin Exp Rheumatol. Jul-Aug 2018; 36(4): 568-574
<i>Kaneko 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca badania <i>SURPRISE</i> prowadzonego z udziałem populacji japońskiej. W badaniu wykluczano chorych wcześniej stosujących leczenie biologiczne.	Kaneko Y., Atsumi T., Tanaka Y. i in., <i>Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study).</i> , Ann Rheum Dis 2016; 75: 1917–1923

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Kaneko 2018a</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca chorych na zespół Stilla z populacji japońskiej.	Kaneko Y., Kameda H., Ikeda K. i in., <i>Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial.</i> , Ann Rheum Dis 2018; 77: 1720–1729
<i>Kaneko 2018b</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca badania <i>SUPRISE</i> prowadzonego z udziałem populacji japońskiej. W badaniu udział brali chorzy, którzy nie stosowali wcześniej leczenia biologicznego.	Kaneko Y., Kato M., Tanaka Y. i in., <i>Tocilizumab discontinuation after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis who were treated with tocilizumab alone or in combination with methotrexate: results from a prospective randomised controlled study (the second year of the SURPRISE study).</i> , Ann Rheum Dis 2018; 77: 1268–1275
<i>Karsdal 2012</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>RADIATE</i> . W publikacji przedstawiono wyniki analizy biomarkerów metabolizmu kości. Na podstawie tych punktów końcowych nie jest możliwe wykonania porównania pośredniego TCZ vs BAR (brak takich danych dla BAR).	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> , Elsevier Inc. All rights reserved. Semin Arthritis Rheum 2012; 42:131-139
<i>Keystone 2014</i>	Niewłaściwa populacja	W publikacji przedstawiono wyniki dla chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego po 12 i 24 tygodniach leczenia, jednakże w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 8. tygodniu badania. W niniejszej analizie nie ekstrahowano wyników dla 8 tyg. obserwacji.	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> , The Journal of Rheumatology 2014; 41: 2; 216-226
<i>Kivitz 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania <i>BREVACTA</i> dotyczącego porównania TCZ s.c. vs PLC. Około 20% chorych wcześniej było leczonych inhibitorami TNF-alfa. TCZ podawano w dawce 162 mg / 2 tygodnie, tj. niezgodnie z zapisami ChPL RoActemra®.	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 & Research 2014; Vol. 66, No. 11: 1653–1661
<i>Kivitz 2018</i>	Niewłaściwy komparator	Publikacja dot. analizy zbiorczej, której celem była ocena bezpieczeństwa TOF w monoterapii vs TOF w terapii skojarzonej z csDMARDs. Do analizy zbiorczej włączono badania, które nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Kivitz A.J., Cohen S., Keystone E., i in., <i>A pooled analysis of the safety of tofacitinib as monotherapy or in combination with background conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a Phase 3 rheumatoid arthritis population.</i> , Seminars in Arthritis

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			and Rheumatism 48 (2018) 406-415
<i>Kremer 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca badania fazy IIa dla TOF. W badaniu brali udział chorzy z niepowodzeniem leczenia MTX, ETA, INF lub ADA. Czas obserwacji wynosił 6 tygodni (wyniki dla 12 tygodni podano jedynie w przypadku zmiany stężenia kreatyniny we krwi oraz poziomu EBV DNA). Na podstawie innych dostępnych danych w ramach niniejszej analizy możliwe było przedstawienie porównania skuteczności i bezpieczeństwa BAR vs TOF dla dłuższego okresu obserwacji, dlatego odstąpiono od przedstawiania wyników publikacji <i>Kremer 2009</i> .	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 & Rheumatism 2009; Vol. 60, No. 7: 1895–1905
<i>Kremer 2011</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>LITHE</i> dla TCZ, w którym nie więcej niż 13% chorych w każdej grupie stosowało wcześniej inhibitory TNF-alfa - nie przedstawiono oddzielnych wyników dla tej podgrupy chorych.	Kremer J.M., Blanco R., Brzosko M. i in., <i>Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Responses to Methotrexate Results From the Double-Blind Treatment Phase of a Randomized Placebo-Controlled Trial of Tocilizumab Safety and Prevention of Structural Joint Damage at One Year.</i> , Arthritis & Rheumatism 2011; Vol. 63, No. 3, March: 609–621
<i>Kremer 2012</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie więcej niż 11% w grupach było leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Nie przedstawiono wyników dla tej podgrupy chorych.	Kremer J.M., Cohen S., Wilkinson B.E. i in., <i>A Phase IIb Dose-Ranging Study of the Oral JAK Inhibitor Tofacitinib (CP-690,550) Versus Placebo in Combination With Background Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate Alone.</i> , Arthritis & Rheumatism 2012; Vol. 64, No. 4: 970–981
<i>Kremer 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie, w którym nie więcej niż 10% chorych w każdej z grup było leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Nie przedstawiono wyników osobno dla tej subpopulacji chorych.	Kremer J., Li Z-G., Hall S. i in., <i>Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis A Randomized Trial.</i> , Ann Intern Med. 2013; 159: 253-261
<i>Kremer 2018a</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania <i>COMP-ACT</i> , w którym porównywano skuteczność monoterapii TCZ vs TCZ+MTX.	Kremer J.M., Rigby W., Singer N.G. i in., <i>Sustained Response Following Discontinuation of Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Subcutaneous Tocilizumab.</i> ,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Arthritis & Rheumatology 2008; Vol. 70, No. 8: 1200–1208
Landewé 2016	Niewłaściwa populacja	W analizie wykorzystano dane z dwóch badań RCT dla TOF, w których chorzy nie stosowali wcześniej MTX lub odnotowali niepowodzenie leczenia MTX.	Landewé R.B.M., Connell C.A., Bradley J.D. i in., <i>Is radiographic progression in modern rheumatoid arthritis trials still a robust outcome? Experience from tofacitinib clinical trials.</i> , Arthritis Research & Therapy 2016; 18:212
Lee 2014	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca stosowania TOF w populacji chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali MTX.	Lee E.B., Fleischmann R., Hall S. i in., <i>Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis.</i> , N Engl J Med 2014; 370: 2377-86
McInnes 2015	Niewłaściwa populacja	W badaniu wykluczano chorych, którzy wcześniej z niepowodzeniem stosowali inhibitory TNF-alfa.	McInnes I.B., Thompson L., Giles J.T. i in., <i>Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study.</i> , Ann Rheum Dis 2015;74:694–702
Mueller 2017	Niewłaściwy komparator	Badanie dotyczące porównania TCZ w terapii skojarzonej vs TCZ w monoterapii.	Mueller R.B., Graninger W., Sidiropoulos P. i in., <i>Median time to low disease activity is shorter in tocilizumab combination therapy with csDMARDs as compared to tocilizumab monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to csDMARDs and/or TNF inhibitors: sub-analysis of the Swiss and Austrian patients from the ACT-SURE study.</i> , Clin Rheumatol. 2017 Oct; 36(10): 2187-2192
Nishimoto 2007	Niewłaściwa populacja	Badanie z udziałem populacji azjatyckiej.	Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N. i in., <i>Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab.</i> , Ann Rheum Dis 2007; 66: 1162–1167
Ogata 2014	Niewłaściwa populacja	Badanie z udziałem populacji azjatyckiej.	Ogata A., Tanimura K., Sugimoto T. i in., <i>Phase III Study of the Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Intravenous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis.</i> , Arthritis Care & Research 2014; Vol. 66, No. 3: 344–354
Ogdie 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja niezawierająca dodatkowych danych względem	Ogdie A., de Vlam K., McInnes I.B. i in., <i>Efficacy of tofacitinib in reducing pain in patients with</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		pozostałych publikacji włączonych do analizy.	<i>rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis.</i> , RMD Open 2020; 6: e001042
<i>Pablos 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie, w którym udział brali chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie.	Pablos J.L., Navarro F., Blanco F.J. i in., <i>Efficacy of tocilizumab monotherapy after response to combined tocilizumab and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: the randomised JUST-ACT study.</i> , Clin Exp Rheumatol. May-Jun 2019; 37(3): 437-444
<i>Ramos-Remus 2008</i>	Niewłaściwa populacja	Komentarz do badania <i>OPTION</i> . Jednym z kryteriów wykluczenia chorych było wcześniejsze niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa.	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
<i>Rendas-Baum 2018</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania, którego celem była ocena miesięcznych wydatków na ochronę zdrowia oraz ryzyko utraty pracy u chorych na RZS otrzymujących TOF lub PLC. Na podstawie tych punktów końcowych nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego z baricytynibem (brak takich punktów końcowych ocenianych w badaniach dla BAR).	Rendas-Baum R., Kosinski M., Singh A. i in., <i>Estimated medical expenditure and risk of job loss among rheumatoid arthritis patients undergoing tofacitinib treatment: post hoc analyses of two randomized clinical trials.</i> , Rheumatology 2017; 56: 1386-1394
<i>Schiff 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca analizy zbiorczej długookresowej oceny profilu bezpieczeństwa TCZ na podstawie zintegrowanych wyników z badań klinicznych. Brak możliwości wykonania porównania pośredniego dla tego okresu obserwacji.	Schiff M.H., Kremer J.M., Jahreis A. i in., <i>Integrated safety in tocilizumab clinical trials.</i> , Arthritis Research & Therapy 2011, 13: R141
<i>Schulze-Koops 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza badań dla TOF obejmująca badania niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Schulze-Koops H., Strand V., Nduaka C. i in., <i>Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies.</i> , Rheumatology 2017; 56: 46-57
<i>Smolen 2008</i>	Niewłaściwa populacja	Z badania wykluczano chorych, u których odnotowano wcześniej niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa.	Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. i in., <i>Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial.</i> , Lancet 2008; 371: 987-997
<i>Smolen 2011</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca TCZ, w której wykorzystano dane pochodzące z badań niespełniających kryterium populacji niniejszej analizy (większość chorych nie odnotowała	Smolen J.S., Aletaha D., <i>Interleukin-6 Receptor Inhibition With Tocilizumab and Attainment of Disease Remission in Rheumatoid Arthritis The Role of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		niepowodzenia leczenia biologicznego).	<i>Acute-Phase Reactants.</i> , Arthritis & Rheumatism 2011; Vol. 63, No. 1: 43–52
<i>Smolen 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>LITHE</i> , w której nie przedstawiono oddzielnie wyników dla chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.	Smolen J.S., Martinez Avila J.C., Aletaha D. i in., Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its antiinflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction., <i>Ann Rheum Dis</i> 2012; 71: 687–693
<i>Strand 2015a</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu włączano chorych po niepowodzeniu leczenia csDMARDs i/lub bDMARDs. Nie przedstawiono charakterystyki ani wyników dla chorych po niepowodzeniu leczenia bDMARDs.	Strand V., Kremer J., Wallenstein G. i in., Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs., <i>Arthritis Research & Therapy</i> 2015; 17: 307
<i>Strand 2016a</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie, w którym kryteria wykluczenia obejmowały brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa.	Strand V., van Vollenhoven R.F., Bong Lee E. i in., <i>Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis.</i> , <i>Rheumatology</i> 2016; 55: 1031-1041
<i>Strand 2016b</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>ORAL Start</i> , w którym udział brali chorzy wcześniej nieleczeni MTX.	Strand V., Bong Lee E., Fleischmann R. i in., <i>Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial.</i> , <i>RMD Open</i> 2016; 2: e000308
<i>Strand 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca badania <i>Oral-Sync</i> , do którego włączano chorych po niepowodzeniu csDMARDs lub bDMARDs. Spośród włączonych do badania chorych 6,0-7,3% wcześniej otrzymywało inhibitor TNF-alfa - nie przedstawiono wyników osobno dla tej subpopulacji chorych.	Strand V., Kremer J.M., Gruben D. i in., <i>Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial.</i> , <i>Arthritis Care & Research</i> 2017; Vol. 69, No. 4: 592–598
<i>Strand 2017a</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badań <i>AMBITION</i> (z badania wykluczano chorych z nieprawidłową odpowiedzią na leczenie MTX lub inhibitorami TNF-alfa) i <i>ADACTA</i> (w którym porównywano TCZ z ADA)	Strand V., Michalska M., Birchwood C. i in., <i>Impact of tocilizumab monotherapy on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from two randomised controlled trials.</i> , <i>RMD Open</i> 2017; 3: e000496
<i>Strand 2018a</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post-hoc</i> do badań z udziałem chorych wcześniej nieleczonych MTX (<i>ORAL Start</i>) lub	Strand V., Bong Lee E., Yazici Y. i in., <i>Evaluation of disease activity in patients with rheumatoid arthritis</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		z niepowodzeniem leczenia MTX (ORAL Scan). Brak wyników dla chorych leczonych biologicznie.	<i>treated with tofacitinib by RAPID3: post hoc analyses from two phase 3 trials.</i> , Clinical Rheumatology 2018; 37: 2043–2053
<i>Strand 2018b</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca badań <i>OPTION</i> (z udziałem chorych po niepowodzeniu leczenia MTX), <i>BREVACTA</i> (w którym porównywano TCZ s.c. z PLC) oraz <i>SUMMACTA</i> (porównanie TCZ s.c. vs TCZ i.v.). Nie przedstawiono wyników dla chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.	Strand V., Michalska M., Birchwood C. i in., <i>Impact of tocilizumab administered intravenously or subcutaneously on patient-reported quality-of-life outcomes in patients with rheumatoid arthritis.</i> , RMD Open 2018; 4: e000602
<i>Strand 2018c</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post hoc</i> do badania <i>ORAL Start</i> (chorzy nieleczeni wcześniej MTX) i <i>ORAL Scan</i> (chorzy z niepowodzeniem leczenia MTX). Nie przedstawiono wyników dla chorych wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa.	Strand V., Kavanaugh A., Kivitz A.J. i in., <i>Long-Term Radiographic and Patient-Reported Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tofacitinib: ORAL Start and ORAL Scan Post-hoc.</i> , Analyses Rheumatol Ther 2018; 5:341–353
<i>Strand 2019</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównywano TOF z ADA.	Strand V., Mysler E., Moots R.J. i in., <i>Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial.</i> , RMD Open 2019; 5:e001040
<i>Strand 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>ORAL Scan</i> . Nie przedstawiono wyników dla chorych wcześniej otrzymujących leczenie biologiczne.	Strand V., van der Heijde D., Tanaka Y. i in., <i>Tofacitinib in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the 24-month Phase 3 ORAL Scan study.</i> , Clin Exp Rheumatol. Sep-Oct 2020; 38(5): 848-857
<i>Strand 2020a</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza zbiorcza <i>post-hoc</i> dotycząca populacji chorych z niepowodzeniem leczenia konwencjonalnego. Wyniki dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia bDMARDs dotyczą punktów końcowych, które nie są zbieżne z danymi dostępnymi dla BAR (np. występowanie łagodnego bólu wg skali VAS, tj. wynik ≤ 20 mm), dlatego na podstawie tych wyników nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego TOF vs BAR.	Strand V., Kaine J., Alten R. i in., <i>Associations between Patient Global Assessment scores and pain, physical function, and fatigue in rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of data from phase 3 trials of tofacitinib.</i> , Arthritis Research & Therapy 2020; 22: 243
<i>Tanaka 2011</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie z udziałem populacji azjatyckiej.	Tanaka Y., Suzuki M., Nakamura H. i in., <i>Phase II Study of Tofacitinib (CP-690,550) Combined With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>Methotrexate.</i> , Arthritis Care & Research 2011; Vol. 63, No. 8: 1150–1158
<i>Tanaka 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca TOF. Nie przedstawiono wyników dla chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego.	Tanaka Y., Maeshima Y., Yamaoka K. i in., <i>In vitro and in vivo analysis of a JAK inhibitor in rheumatoid arthritis.</i> , Ann Rheum Dis 2012; 71(Supp II): i70–i74
<i>Teitsma 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu brali udział chorzy wcześniej nieleczeni DMARDs.	Teitsma X.M., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J. i in., Rheumatology 2017; 56: 2179-2189
<i>Teitsma 2017a</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie z udziałem populacji chorych wcześniej nieleczonych DMARDs (publikacja do badania U-Act-Early).	Teitsma X.M., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J. i in., Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis patients: comparing tocilizumab- and methotrexate-based treat-to-target strategies., Rheumatology (Oxford). 2018 Feb 1; 57(2): 309-317
<i>Van der Heijde 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca TOF. W badaniu nie więcej niż 20% chorych stosowało wcześniej terapię inhibitorami TNF-alfa. Brak wyników dla tej podgrupy chorych.	van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R. i in., <i>Tofacitinib (CP-690,550) in Patients With Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate Twelve-Month Data From a Twenty-Four-Month Phase III Randomized Radiographic Study.</i> , Arthritis & Rheumatism 2013; Vol. 65, No. 3: 559–570
<i>Van der Heijde 2019a</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu brali udział chorzy z niepowodzeniem leczenia MTX. Nie więcej niż 20% chorych w badaniu stosowało wcześniej leczenie biologiczne. Nie przedstawiono wyników osobno dla tej podgrupy chorych.	van der Heijde D., Strand V., Tanaka Y. 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 & Rheumatology 2019; Vol. 71, No. 6: 878–891
<i>Verhoeven 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne stanowiące przedłużenie badania U-Act-Early, które nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Verhoeven M.M.A., Tekstra J., Welsing P.M.J. i in., <i>Effectiveness and safety over 3 years after the 2-year U-Act-Early trial of the strategies initiating tocilizumab and/or methotrexate.</i> , Rheumatology 2020; 59: 2325–2333
<i>Vollenhoven 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca TOF, w której populację stanowili chorzy po niepowodzeniu leczenia MTX. W badaniu nie więcej niż 10% chorych w grupach stosowało wcześniej terapię inhibitorami TNF-alfa (nie przedstawiono wyników dla tej podgrupy chorych).	van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., <i>Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis.</i> , N Engl J Med 2012; 367: 508-19

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Vollenhoven 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca badania <i>ORAL-Start</i> (z udziałem chorych wcześniej nieleczonych MTX) oraz <i>ORAL-Standard</i> (badanie z udziałem chorych z niepowodzeniem leczenia MTX). W publikacji nie przedstawiono wyników dla chorych wcześniej leczonych biologicznie.	Van Vollenhoven R. F., Lee E. B., Fallon L. i in., <i>Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: Lack of Early Change in Disease Activity and the Probability of Achieving Low Disease Activity at Month 6</i> , Arthritis Care & Research Vol. 71, No. 1, January 2019, pp 71–79
<i>Weinblatt 2013</i>	Niewłaściwy komparator	Publikacja dotycząca porównania TCZ w monoterapii vs TCZ w terapii skojarzonej z lekami DMARDs innymi niż biologiczne.	Weinblatt M.E., Kremer J., Cush J. i in., <i>Tocilizumab as Monotherapy or in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Twenty-Four-Week Results of an Open-Label, Clinical Practice Study.</i> , Arthritis Care & Research 2013; Vol. 65, No. 3: 362–371
<i>Welsh 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Kryterium wykluczenia w badaniu stanowiło niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa.	Welsh P., Tuckwell K., McInnes I.B., Sattar N. i in., <i>Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis.</i> , Atherosclerosis 2016; 254: 167-171
<i>Yazici 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Nie przedstawiono wyników oddzielnie dla chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa (którzy stanowili nie więcej niż 27% chorych w każdej z grup w badaniu).	Yazici Y., Curtis J.R., Ince A. i in., <i>Early effects of tocilizumab in the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis: a one-week sub-study of a randomised controlled trial (Rapid Onset and Systemic Efficacy [ROSE] Study).</i> , Clin Exp Rheumatol. May-Jun 2013; 31(3): 358-64
<i>Yazici 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>ROSE</i> . Nie przedstawiono wyników dla chorych leczonych wcześniej nieskutecznie lekami biologicznymi.	Yazici Y., Curtis J.R., Ince A. i in., <i>Early effects of tocilizumab in the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis: a one-week sub-study of a randomised controlled trial (Rapid Onset and Systemic Efficacy [ROSE] Study).</i> , Clin Exp Rheumatol. May-Jun 2013; 31(3): 358-64

7.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 157.
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 158.
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
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
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. <i>publication bias</i>) 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	

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 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

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

Tabela 159.
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 160.
Ocena jakości danych wg skali NICE

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

Tabela 161.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*
	b) chorzy ze szpitala	
	c) brak opisu	
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*
	b) brak opisu	
Porównywalność		

1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis chorych z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 162.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 163.
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>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko 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 164.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

Tabela 166.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

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

Tabela 167.
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, 7.5 oraz 7.6
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.11, 3.12, 3.18, 3.19, 3.20 i 3.21
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 7.3 i 7.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	

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)
7.1	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 i 7.7
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.7
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.7
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21
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 3.23

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	29
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie.....	31
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy dla interwencji badanej	39
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy dla komparatorów (TOF, TCZ).....	43
Tabela 5. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>I4V-MC-JADA</i> , <i>RA-BEAM</i> i <i>RA-BUILD</i>	64
Tabela 6. Podsumowanie oceny homogeniczności badań dla BAR i TOF	72
Tabela 7. Podsumowanie oceny homogeniczności badań dla BAR i TCZ	81
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>RA-BEAM</i> , <i>RA-BUILD</i> oraz <i>RA-BEACON</i> wg zaleceń Cochrane	89
Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>I4V-MC-JADA</i> według zaleceń Cochrane.....	92
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań dla komparatorów według zaleceń Cochrane.....	93
Tabela 11. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	96
Tabela 12. Odpowiedź na leczenie w skali DAS28	103
Tabela 13. Odpowiedź na leczenie wg ACR.....	107
Tabela 14. Częstość uzyskania remisji aktywności choroby	110
Tabela 15. Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby	114
Tabela 16. Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych	122

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR.....	130
Tabela 18. Odpowiedź na leczenie wg EULAR	143
Tabela 19. Zmiana poziomu wskaźników ostrej fazy względem wartości początkowych.....	144
Tabela 20. Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych.....	145
Tabela 21. Zmiana wskaźników dotyczących oceny stawów względem wartości początkowych.....	147
Tabela 22. Częstość występowania zmiany wyniku w skali mTSS.....	148
Tabela 23. Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych.....	151
Tabela 24. Częstość występowania poprawy w zakresie zapalenia błony maziowej i zapalenia kości	153
Tabela 25. Częstość występowania braku pogorszenia w zakresie uszkodzenia kości i zaniku chrząstki.....	154
Tabela 26. Odsetek nowych stawów zmienionych chorobowo przez zapalenie błony maziowej, zapalenie kości, proces uszkodzenia kości lub zaniku chrząstki.....	154
Tabela 27. Zmiana stopnia nasilenia zapalenia błony maziowej, zapalenia kości, procesu uszkodzenia kości lub zaniku chrząstki#.....	155
Tabela 28. Zmiana poziomu biomarkerów uszkodzenia stawów*	157
Tabela 29. Wynik oceny natężenia bólu w skali VAS	158
Tabela 30. Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych.....	158
Tabela 31. Częstość występowania granicy pozostającego bólu (ang. <i>threshold of remaining pain</i>) w skali VAS	160

Tabela 32. Częstość występowania redukcji bólu w skali VAS	162
Tabela 33. Czas do wystąpienia redukcji bólu w skali VAS o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 70\%$	164
Tabela 34. Częstość występowania minimalnego bólu lub braku bólu w skali VAS	165
Tabela 35. Najgorsze uczucie bolesności stawów przez chorego w skali NRS	166
Tabela 36. Czas trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego	167
Tabela 37. Zmiana czasu trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego	168
Tabela 38. Nasilenie porannej sztywności stawów w skali NRS	168
Tabela 39. Częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI	170
Tabela 40. Częstość uzyskania prawidłowej sprawności fizycznej wg wskaźnika HAQ-DI .	173
Tabela 41. Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych	175
Tabela 42. Najgorsze uczucie zmęczenia w skali NRS	178
Tabela 43. Częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy lub wartości prawidłowych w ocenie funkcjonalnej chorych wg wskaźnika FACIT-F.....	178
Tabela 44. Wynik oceny zmęczenia wg wskaźnika FACIT-F.....	179
Tabela 45. Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych	180
Tabela 46. Wynik kwestionariusza WPAI-RA.....	180
Tabela 47. Zmiana produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-RA	181
Tabela 48. Częstość raportowania zmiany produktywności chorych.....	183
Tabela 49. Zmiana oceny jakości życia chorych wg formularza SF-36.....	185
Tabela 50. Częstość uzyskania istotnej klinicznie zmiany w ocenie jakości życia chorych wg formularza SF-36	188

Tabela 51. Zmiana oceny jakości życia chorych wg kwestionariusza EQ-5D	190
Tabela 52. Częstość występowania zgonów	193
Tabela 53. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**	197
Tabela 54. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	216
Tabela 55. Zmiana ryzyka sercowo-naczyniowego względem wartości początkowych	230
Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych	232
Tabela 57. Zmiana wartości wyników badań laboratoryjnych względem wartości początkowych	246
Tabela 58. Wyniki badań laboratoryjnych.....	250
Tabela 59. Częstość uzyskania remisji aktywności choroby	253
Tabela 60. Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby	255
Tabela 61. Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych	262
Tabela 62. Częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów ACR	265
Tabela 63. Zmiana poziomu wskaźników ostrej fazy względem wartości początkowych	275
Tabela 64. Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych	276
Tabela 65. Zmiana wskaźnika dotyczącego obrzęknięcia i bolesności stawów względem wartości początkowych	277
Tabela 66. Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS	278
Tabela 67. Zmiana czasu trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego	279

Tabela 68. Częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI	281
Tabela 69. Częstość uzyskania prawidłowej sprawności fizycznej wg wskaźnika HAQ-DI	283
Tabela 70. Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych	283
Tabela 71. Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych	285
Tabela 72. Częstość zatrudnienia chorych	286
Tabela 73. Zmiana produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-RA	288
Tabela 74. Zmiana oceny jakości życia chorych wg formularza SF-36	289
Tabela 75. Częstość uzyskania istotnej klinicznie zmiany w ocenie jakości życia chorych wg formularza SF-36	292
Tabela 76. Zmiana w ocenie jakości życia chorych względem wartości początkowej wg formularza SF-36	294
Tabela 77. Zmiana oceny jakości życia chorych wg kwestionariusza EQ-5D-5L	295
Tabela 78. Częstość występowania zgonów	297
Tabela 79. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	299
Tabela 80. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia	309
Tabela 81. Częstość występowania nieprawidłowych wartości w wynikach laboratoryjnych	317
Tabela 82. Zmiana ryzyka sercowo-naczyniowego względem wartości początkowych	323
Tabela 83. Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali SDAI	324
Tabela 84. Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali SDAI	326

Tabela 85. Częstość występowania wartości wskaźnika HAQ-DI $\leq 0,5$ pkt.....	328
Tabela 86. Częstość występowania braku progresji radiologicznej.....	329
Tabela 87. Częstość występowania zgonów	334
Tabela 88. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	334
Tabela 89. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia	335
Tabela 90. Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych.....	337
Tabela 91. Częstość uzyskania remisji choroby	339
Tabela 92. Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby.....	341
Tabela 93. Częstość uzyskania umiarkowanej aktywności choroby	343
Tabela 94. Częstość uzyskania wysokiej aktywności choroby	345
Tabela 95. Ocena bólu w skali VAS	346
Tabela 96. Częstość przerwania leczenia.....	348
Tabela 97. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	348
Tabela 98. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	349
Tabela 99. Częstość występowania remisji choroby oraz niskiej, umiarkowanej i wysokiej aktywności choroby	351
Tabela 100. Zmiana aktywności choroby w skali DAS28-CRP	351
Tabela 101. Zmiana liczby bolesnych i obrzękniętych stawów.....	352
Tabela 102. Zmiana stężenia CRP	352
Tabela 103. Zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia w skali VAS	353
Tabela 104. Zdarzenia niepożądane	353

Tabela 105. Częstość występowania remisji choroby	355
Tabela 106. Częstość występowania niskiej aktywności choroby	356
Tabela 107. Zmiana wartości DAS28-CRP względem wartości początkowych	357
Tabela 108. Liczba bolesnych oraz obrzękniętych stawów	357
Tabela 109. Zmiana wskaźnika stanu zapalnego	358
Tabela 110. Wynik natężenia bólu w skali VAS	358
Tabela 111. Ogólna ocena aktywności choroby w skali VAS (ocena chorego oraz lekarza)	359
Tabela 112. Częstość stosowania leczenia wspomagającego glikokortykosteroidami	359
Tabela 113. Zmiana dawki prednizonu	360
Tabela 114. Ciężkie zdarzenia niepożądane	360
Tabela 115. Zdarzenia niepożądane	361
Tabela 116. Wyniki badań laboratoryjnych	362
Tabela 117. Częstość uzyskania remisji aktywności choroby – porównanie pośrednie BAR vs TOF	365
Tabela 118. Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby – porównanie pośrednie BAR vs TOF	367
Tabela 119. Częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR – porównanie pośrednie BAR vs TOF	369
Tabela 120. Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych – porównanie pośrednie BAR vs TOF	372
Tabela 121. Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych – porównanie pośrednie BAR vs TOF	374

Tabela 122. Częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI	376
Tabela 123. Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych – porównanie pośrednie BAR vs TOF	378
Tabela 124. Częstość uzyskania istotnej klinicznie zmiany w ocenie jakości życia chorych wg formularza SF-36	380
Tabela 125. Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych	382
Tabela 126. Zmiana oceny jakości życia chorych wg kwestionariusza EQ-5D-5L.....	384
Tabela 127. Częstość występowania zgonów – porównanie pośrednie BAR vs TOF	386
Tabela 128. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie BAR vs TOF	388
Tabela 129. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia – porównanie pośrednie BAR vs TOF	390
Tabela 130. Częstość uzyskania remisji choroby – porównanie pośrednie BAR vs TCZ	393
Tabela 131. Częstość uzyskania niskiej aktywności choroby – porównanie pośrednie BAR vs TCZ.....	395
Tabela 132. Częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR – porównanie pośrednie BAR vs TCZ	397
Tabela 133. Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych – porównanie pośrednie BAR vs TCZ.....	400
Tabela 134. Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS – porównanie pośrednie BAR vs TCZ.....	402
Tabela 135. Częstość uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI – porównanie pośrednie BAR vs TCZ.....	405
Tabela 136. Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych	407

Tabela 137. Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych – porównanie pośrednie BAR vs TCZ	409
Tabela 138. Częstość uzyskania istotnej klinicznie zmiany w ocenie jakości życia chorych wg formularza SF-36 – porównanie pośrednie BAR vs TCZ	411
Tabela 139. Częstość występowania zgonów – porównanie pośrednie BAR vs TCZ	413
Tabela 140. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie BAR vs TCZ	415
Tabela 141. Parametry laboratoryjne i wskazówki dotyczące monitorowania	421
Tabela 142. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych baricytynibem	423
Tabela 143. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych baricytynibem.....	431
Tabela 144. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych baricytynibem.....	432
Tabela 145 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla baricytynibu w populacji docelowej	504
Tabela 146. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	506
Tabela 147. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – przegląd dla komparatorów (TOF, TCZ)	507
Tabela 148. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	507
Tabela 149. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	509
Tabela 150. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 1.....	530

Tabela 151. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 2.....	532
Tabela 152. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 3.....	534
Tabela 153. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 4.....	536
Tabela 154. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 5.....	538
Tabela 155. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz. 6.....	540
Tabela 156. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	589
Tabela 157. Kryteria Cook.....	609
Tabela 158. Skala AMSTAR 2.....	609
Tabela 159. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	610
Tabela 160. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	611
Tabela 161. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	611
Tabela 162. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	612
Tabela 163. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	613
Tabela 164. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	614
Tabela 165. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	615
Tabela 166. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	616
Tabela 167. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	616

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	33
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie	35
Rysunek 3. Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych w skali DAS28-CRP	127
Rysunek 4. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20	142
Rysunek 5. Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych	177
Rysunek 6. Zmiana aktywności choroby w skali DAS28-CRP względem wartości początkowych.....	263
Rysunek 7. Częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów ACR20 ..	274
Rysunek 8. Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych	284
Rysunek 9. Częstość występowania poprawy wyniku w skali SF-36 o ≥ 5 pkt po 12 tygodniach (A) i 24 tygodniach (B).....	293
Rysunek 10. Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali SDAI	325
Rysunek 11. Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali SDAI	327
Rysunek 12. Częstość występowania wartości wskaźnika HAQ-DI $\leq 0,5$ pkt.....	328
Rysunek 13. Częstość występowania zmiany wartości wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt.....	329
Rysunek 14. Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych	331
Rysunek 15. Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena ogólna w skali Sharpa (mTSS).....	332

Rysunek 16. Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika nadżerek stawowych	332
Rysunek 17. Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika zwężenia szpar stawowych.....	333
Rysunek 18. Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali DAS28-CRP po 12 tygodniach (parametr RD)	460
Rysunek 19. Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali DAS28-CRP po 24 tygodniach (parametr RD)	460
Rysunek 20. Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali SDAI po 12 tygodniach (parametr RD).....	460
Rysunek 21. Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali SDAI po 24 tygodniach (parametr RD).....	460
Rysunek 22. Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali CDAI po 12 tygodniach (parametr RD).....	461
Rysunek 23. Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali CDAI po 24 tygodniach (parametr RD).....	461
Rysunek 24. Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali DAS28-OB po 12 tygodniach (parametr RD).....	461
Rysunek 25. Częstość występowania remisji aktywności choroby w skali DAS28-OB po 24 tygodniach (parametr RD).....	462
Rysunek 26. Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP po 12 tygodniach (parametr RD)	462
Rysunek 27. Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP po 24 tygodniach (parametr RD)	462
Rysunek 28. Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali SDAI po 12 tygodniach (parametr RD).....	462

Rysunek 29. Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali SDAI po 24 tygodniach (parametr RD).....	463
Rysunek 30. Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali CDAI po 12 tygodniach (parametr RD).....	463
Rysunek 31. Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali CDAI po 24 tygodniach (parametr RD).....	463
Rysunek 32. Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-OB po 12 tygodniach (parametr RD).....	463
Rysunek 33. Częstość występowania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-OB po 24 tygodniach (parametr RD).....	464
Rysunek 34. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20 po 12 tygodniach (parametr RD).....	464
Rysunek 35. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR20 po 24 tygodniach (parametr RD).....	464
Rysunek 36. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR50 po 12 tygodniach (parametr RD).....	465
Rysunek 37. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR50 po 24 tygodniach (parametr RD).....	465
Rysunek 38. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR70 po 12 tygodniach (parametr RD).....	465
Rysunek 39. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR70 po 24 tygodniach (parametr RD).....	466
Rysunek 40. Zmiana oceny jakości życia chorych wg kwestionariusza EQ-5D-VAS po 12 tygodniach (parametr MD)	466
Rysunek 41. Zmiana oceny jakości życia chorych wg algorytmu brytyjskiego po 12 tygodniach (parametr MD)	466

Rysunek 42. Zmiana oceny jakości życia chorych wg algorytmu amerykańskiego po 12 tygodniach (parametr MD)	466
Rysunek 43. Najgorsze uczucie bolesności stawów po 12 tygodniach (parametr MD)	467
Rysunek 44. Nasilenie porannej sztywności stawów po 12 tygodniach (parametr MD)	467
Rysunek 45. Zmiana wskaźnika HAQ-DI po 12 tygodniach (parametr MD)	468
Rysunek 46. Zmiana wskaźnika HAQ-DI po 24 tygodniach (parametr MD)	468
Rysunek 47. Najgorsze uczucie zmęczenia po 12 tygodniach (parametr MD)	468
Rysunek 48. Częstość występowania zmiany wyniku w skali mTSS ≤ 0 pkt po 24 tygodniach (parametr RD)	468
Rysunek 49. Częstość występowania zmiany wyniku w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt* po 24 tygodniach (parametr RD)	468
Rysunek 50. Częstość występowania zmiany wyniku w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt** po 24 tygodniach (parametr RD)	469
Rysunek 51. Częstość występowania zmiany wyniku w skali mTSS $\leq 1,22$ pkt* po 24 tygodniach (parametr RD)	469
Rysunek 52. Częstość występowania zmiany wyniku w skali mTSS $\leq 1,22$ pkt** po 24 tygodniach (parametr RD)	469
Rysunek 53. Częstość występowania poprawy wyniku wskaźnika HAQ-DI $\geq 0,22$ pkt po 12 tygodniach (parametr RD)	470
Rysunek 54. Częstość występowania poprawy wyniku wskaźnika HAQ-DI $\geq 0,22$ pkt po 24 tygodniach (parametr RD)	470
Rysunek 55. Częstość występowania poprawy wyniku wskaźnika HAQ-DI $\geq 0,3$ pkt po 12 tygodniach (parametr RD)	470

Rysunek 56. Częstość występowania poprawy wyniku wskaźnika HAQ-DI $\geq 0,3$ pkt po 24 tygodniach (parametr RD).....	470
Rysunek 57. Zmiana ryzyka sercowo-naczyniowego wg skali Framingham względem wartości początkowych po 24 tygodniach (parametr MD)	470
Rysunek 58. Zmiana ryzyka sercowo-naczyniowego wg skali Reynoldsa względem wartości początkowych po 24 tygodniach (parametr MD).....	471
Rysunek 59. Częstość występowania zgonów po 24 tygodniach (parametr RD)	471
Rysunek 60. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia po 24 tygodniach (parametr RD).....	471
Rysunek 61. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia po 24 tygodniach (parametr RD).....	471
Rysunek 62. Częstość przerwania badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych po 12 tygodniach (parametr RD).....	472
Rysunek 63. Częstość przerwania badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniach (parametr RD).....	472
Rysunek 64. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 12 tygodniach (parametr RD).....	472
Rysunek 65. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniach (parametr RD).....	473
Rysunek 66. Częstość występowania ciężkich zakażeń po 24 tygodniach (parametr RD)..	473
Rysunek 67. Częstość występowania zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> po 24 tygodniach (parametr RD).....	473
Rysunek 68. Częstość występowania gruźlicy po 24 tygodniach (parametr RD)	473
Rysunek 69. Częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych po 24 tygodniach (parametr RD).....	474

Rysunek 70. Częstość występowania zapalenia oskrzeli po 24 tygodniach (parametr RD)	474
Rysunek 71. Częstość występowania zapalenia błony śluzowej nosa i gardła po 24 tygodniach (parametr RD).....	474
Rysunek 72. Częstość występowania zapalenia gardła po 24 tygodniach (parametr RD) ..	474
Rysunek 73. Częstość występowania zakażenia dróg moczowych po 24 tygodniach (parametr RD).....	475
Rysunek 74. Częstość występowania nieczerniakowego raka skóry po 24 tygodniach (parametr RD).....	475
Rysunek 75. Częstość występowania niedokrwistości po 24 tygodniach (parametr RD)	475
Rysunek 76. Częstość występowania bólu głowy po 24 tygodniach (parametr RD).....	475
Rysunek 77. Częstość występowania zawrotów głowy po 24 tygodniach (parametr RD) ...	475
Rysunek 78. Częstość występowania MACE po 24 tygodniach (parametr RD)	476
Rysunek 79. Częstość występowania nadciśnienia po 24 tygodniach (parametr RD).....	476
Rysunek 80. Częstość występowania kaszlu po 24 tygodniach (parametr RD)	476
Rysunek 81. Częstość występowania perforacji żołądka i jelit po 24 tygodniach (parametr RD).....	477
Rysunek 82. Częstość występowania nieżytu żołądka i jelit po 24 tygodniach (parametr RD).....	477
Rysunek 83. Częstość występowania niestrawności po 24 tygodniach (parametr RD).....	477
Rysunek 84. Częstość występowania nudności po 24 tygodniach (parametr RD)	477
Rysunek 85. Częstość występowania bólu nadbrzusza po 24 tygodniach (parametr RD) ..	478
Rysunek 86. Częstość występowania biegunki po 24 tygodniach (parametr RD)	478
Rysunek 87. Częstość występowania bólu stawów po 24 tygodniach (parametr RD).....	478

Rysunek 88. Częstość występowania bólu pleców po 24 tygodniach (parametr RD).....	478
Rysunek 89. Częstość występowania podwyższonej aktywności CPK po 24 tygodniach (parametr RD).....	479
Rysunek 90. Częstość występowania hipercholesterolemii po 24 tygodniach (parametr RD).....	479
Rysunek 91. Częstość występowania podwyższonej aktywności AspAT po 24 tygodniach (parametr RD).....	479
Rysunek 92. Częstość występowania hiperlipidemii po 24 tygodniach (parametr RD).....	479
Rysunek 93. Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT po 24 tygodniach (parametr RD).....	480
Rysunek 94. Częstość występowania niedokrwistości u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD).....	480
Rysunek 95. Częstość występowania niedokrwistości I stopnia po 12 tygodniach (parametr RD).....	480
Rysunek 96. Częstość występowania niedokrwistości I stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	481
Rysunek 97. Częstość występowania niedokrwistości II stopnia po 12 tygodniach (parametr RD).....	481
Rysunek 98. Częstość występowania niedokrwistości II stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	481
Rysunek 99. Częstość występowania niedokrwistości III stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	481
Rysunek 100. Częstość występowania niedokrwistości IV stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	482
Rysunek 101. Częstość występowania neutropenii u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD).....	482

Rysunek 102. Częstość występowania neutropenii I stopnia po 12 tygodniach (parametr RD).....	482
Rysunek 103. Częstość występowania neutropenii I stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	482
Rysunek 104. Częstość występowania neutropenii II stopnia po 12 tygodniach (parametr RD).....	483
Rysunek 105. Częstość występowania neutropenii II stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	483
Rysunek 106. Częstość występowania neutropenii III stopnia po 12 tygodniach (parametr RD).....	483
Rysunek 107. Częstość występowania neutropenii III stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	483
Rysunek 108. Częstość występowania limfocytopenii u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD).....	484
Rysunek 109. Częstość występowania limfocytopenii I stopnia po 12 tygodniach (parametr RD).....	484
Rysunek 110. Częstość występowania limfocytopenii I stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	484
Rysunek 111. Częstość występowania limfocytopenii II stopnia po 12 tygodniach (parametr RD).....	484
Rysunek 112. Częstość występowania limfocytopenii II stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	485
Rysunek 113. Częstość występowania limfocytopenii III stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	485
Rysunek 114. Częstość występowania trombocytozy po 12 tygodniach (parametr RD)	485
Rysunek 115. Częstość występowania trombocytozy po 24 tygodniach (parametr RD)	485

Rysunek 116. Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD).....	486
Rysunek 117. Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT I stopnia po 12 tygodniach (parametr RD).....	486
Rysunek 118. Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT I stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	486
Rysunek 119. Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT II stopnia po 12 tygodniach (parametr RD).....	487
Rysunek 120. Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT II stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	487
Rysunek 121. Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT III stopnia po 12 tygodniach (parametr RD).....	487
Rysunek 122. Częstość występowania podwyższonej aktywności AIAT III stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	488
Rysunek 123. Częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD).....	488
Rysunek 124. Częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny I stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	488
Rysunek 125. Częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny II stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	489
Rysunek 126. Częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny III stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	489
Rysunek 127. Częstość występowania podwyższonej aktywności CPK u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD).....	489
Rysunek 128. Częstość występowania podwyższonej aktywności CPK I stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	490

Rysunek 129. Częstość występowania podwyższonej aktywności CPK II stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	490
Rysunek 130. Częstość występowania podwyższonej aktywności CPK III stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	490
Rysunek 131. Częstość występowania podwyższonej aktywności CPK IV stopnia po 24 tygodniach (parametr RD).....	491
Rysunek 132. Częstość występowania podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD)	491
Rysunek 133. Częstość występowania bliskiego prawidłowemu stężenia cholesterolu frakcji LDL po 24 tygodniach (parametr RD)	491
Rysunek 134. Częstość występowania granicznego stężenia cholesterolu frakcji LDL po 24 tygodniach (parametr RD).....	492
Rysunek 135. Częstość występowania wysokiego stężenia cholesterolu frakcji LDL po 24 tygodniach (parametr RD).....	492
Rysunek 136. Częstość występowania bardzo wysokiego stężenia cholesterolu frakcji LDL po 24 tygodniach (parametr RD)	492
Rysunek 137. Częstość występowania obniżonego stężenia cholesterolu frakcji HDL u chorych w grupie ryzyka po 24 tygodniach (parametr RD)	492
Rysunek 138. Częstość występowania prawidłowego stężenia cholesterolu frakcji HDL po 24 tygodniach (parametr RD).....	493
Rysunek 139. Częstość występowania niskiego stężenia cholesterolu frakcji HDL po 24 tygodniach (parametr RD).....	493
Rysunek 140. Zmiana liczby neutrofilii względem wartości początkowej po 12 tygodniach (parametr MD)	493
Rysunek 141. Zmiana liczby neutrofilii względem wartości początkowej po 24 tygodniach (parametr MD)	494

Rysunek 142. Zmiana liczby limfocytów względem wartości początkowej po 12 tygodniach (parametr MD)	494
Rysunek 143. Zmiana liczby limfocytów względem wartości początkowej po 24 tygodniach (parametr MD)	494
Rysunek 144. Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej po 12 tygodniach (parametr MD)	494
Rysunek 145. Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej po 24 tygodniach (parametr MD)	495
Rysunek 146. Zmiana aktywności CPK względem wartości początkowych po 12 tygodniach (parametr MD)	495
Rysunek 147. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem po 12 tygodniach (parametr RD).....	495
Rysunek 148. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem po 24 tygodniach (parametr RD).....	496
Rysunek 149. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wg definicji zgodnej z protokołem badania ogółem po 24 tygodniach (parametr RD)	496
Rysunek 150. Częstość występowania zakażenia wirusem Herpes zoster wg definicji zgodnej z protokołem badania (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD).....	496
Rysunek 151. Częstość występowania zapalenia płuc (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD).....	497
Rysunek 152. Częstość występowania zakażenia dróg moczowych (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)	497
Rysunek 153. Częstość występowania zakażenia dróg moczowych wg definicji zgodnej z protokołem badania (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD).....	497

Rysunek 154. Częstość występowania zapalenia oskrzeli (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD).....	498
Rysunek 155. Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego po 24 tygodniach (parametr RD).....	498
Rysunek 156. Częstość występowania niedokrwistości (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD).....	498
Rysunek 157. Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca po 24 tygodniach (parametr RD).....	499
Rysunek 158. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)	499
Rysunek 159. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia po 24 tygodniach (parametr RD)	499
Rysunek 160. Częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)	500
Rysunek 161. Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit po 24 tygodniach (parametr RD).....	500
Rysunek 162. Częstość występowania krwotoku z przewodu pokarmowego (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)	500
Rysunek 163. Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych po 24 tygodniach (parametr RD).....	501
Rysunek 164. Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej po 24 tygodniach (parametr RD).....	501
Rysunek 165. Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej po 24 tygodniach (parametr RD).....	501
Rysunek 166. Częstość występowania bólu pleców (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD).....	502

Rysunek 167. Częstość występowania obniżonej liczby limfocytów (ciężkie zdarzenie niepożądane) po 24 tygodniach (parametr RD)	502
Rysunek 168. Częstość występowania ciężkich zaburzeń z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach po 24 tygodniach (parametr RD)	502
Rysunek 169. Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych po 24 tygodniach (parametr RD).....	503
Rysunek 170. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego po 24 tygodniach (parametr RD).....	503
Rysunek 171. Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych po 24 tygodniach (parametr RD).....	503

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Aletaha 2005	Aletaha D., Smolen J., <i>The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis</i> , Clin Exp Rheumatol, 23 (39): 100-108, 2005
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2020
Azevedo 2015	Azevedo A.F.B., Petribú K.C.L., Lima M.N. i in., <i>Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy</i> , Rev Assoc Med Bras, 61 (2): 126-131, 2015
Bruce 2003	Bruce B., Fries J.F., <i>The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications</i> , Health and Quality of Life Outcomes, 1: 20: 1-6, 2003
Burmester 2014	Burmester G. R., Rubbert-Roth a., Cantagrel A. i in., <i>A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study)</i> , Ann Rheum Dis 2014;73:69–7
Burmester 2016	Burmester G. R., Choy E., Kivitz A. i in., <i>Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis</i> , Ann Rheum Dis 2017;76:1078–1085
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Curtis 2015	Curtis J. R., Yang S., Chen L. i in., <i>Determining the Minimally Important Difference in the Clinical Disease Activity Index For Improvement and Worsening in Early Rheumatoid Arthritis</i> , Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 October ; 67(10): 1345-1353
Dougados 2009	Dougados M., Schimidely N., Le Bars M. i in., <i>Evaluation of different methods used to assess disease activity in rheumatoid arthritis: analyses of abatacept clinical trial data</i> , Ann Rheum Dis, 68: 484-489, 2009
Dworkin 2005	Dworkin R.H., Turkb D.C., Farrarc J.T., <i>Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations</i> , Pain, 9-19, 2005
Fleischmann 2016	Fleischmann R., Weinblatt M.E., Schiff M., i in., <i>Patient-Reported Outcomes From a Two-Year Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept and Adalimumab for Rheumatoid Arthritis</i> , Arthritis Care & Research, 68, No. 7, pp 907–913, 2016
Fransen 2005	Fransen J., van Riel P.L.C.M., <i>The Disease Activity Score and the EULAR response criteria</i> , Clin Exp Rheumatol, 23 (39): 93-99, 2005
Hawker 2011	Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T i French M., <i>Measures of Adult Pain</i> , Arthritis Care & Research, 63 (11): 240-252, 2011
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: 05.12.2020 r.)
Hoshi 2014	Hoshi D., Tanaka E., Inoue E., i in., <i>Minimally Important Difference in the European Quality of Life-Five Dimensions in Patients with Rheumatoid Arthritis</i> , https://acrabstracts.org/abstract/minimally-important-difference-in-the-

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	european-quality-of-life-five-dimensions-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/ (data dostępu: 27.01.2012 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: 20.12.2020 r.)
NICE 2017	The National Institute for Health and Care Excellence, <i>Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis, Technology appraisal guidance [TA466]</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta466 (data dostępu: 01.12.2020)
PTR 2020	Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dn. 20.01.2020 r. dot. dostępności innowacyjnych terapii dla pacjentów z chorobami reumatycznymi, http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?stanowisko-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-z-dn-20012020-r-dot-dostepnosci-innowacyjnych-terapii-dla-pacjentow-z-chorobami-reumatycznymi,284 (data dostępu: 15.12.2020 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
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
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 10.12.2020 r.)
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: 11.12.2020 r.)
Wells 2009	Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
Wells 2009a	Wells G., Becker J. C., Teng J. i in., <i>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> , <i>Ann Rheum Dis</i> , 68: 954-960, 2009
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Opracowania wtórne włączone do analizy	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Bae 2019	Bae S.C., Lee Y.H., <i>Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials.</i> , Z Rheumatol. 2019 Aug; 78(6): 559-567
Bechman 2019	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> , Rheumatology (Oxford). 2019 Oct 1; 58(10): 1755-1766
Bergrath 2017	Bergrath E., Gerber R.A., Gruben D. i in., <i>Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis.</i> , Int J Rheumatol. 2017; 2017: 8417249
CADTH CRR 2019	CADTH COMMON DRUG REVIEW Clinical Review Report Baricitinib (OLUMIANT) 2019
Cantini 2020	Cantini F., Blandizzi C., Niccoli L. i in., <i>Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases.</i> , Expert Opin Drug Saf. 2020 Jul; 19(7): 861-872
Chatzidionysiou 2017	Chatzidionysiou K., Emamikia S., Nam J. i in., <i>Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.</i> , Ann Rheum Dis. 2017 Jun; 76(6): 1102-1107
Choy 2019	Choy E., Freemantle N., Proudfoot C. i in., <i>Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses.</i> , RMD Open 2019; 5:e000798
Emery 2018	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> , Adv Ther (2018) 35: 1535–1563
Fakhouri 2020	Fakhouri W., Wang X., de La Torre I., Nicolay C., <i>A Network Meta-Analysis to Compare Effectiveness of Baricitinib and Other Treatments in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Methotrexate.</i> , JHEOR. 2020; 7(1): 10-23
Huang 2018	Huang F., Luo Z. i in., <i>Risk of Adverse Drug Events Observed with Baricitinib 2 mg Versus Baricitinib 4 mg Once Daily for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.</i> , BioDrugs. 2018 Oct; 32(5): 415-423
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> , Immunotherapy. 2019 Jun; 11(8): 737-754
Kerschbaumer 2020	Kerschbaumer A., Sepriano A., Smolen J.S. i in., <i>Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis.</i> , Ann Rheum Dis 2020; 79: 744–759
Kerschbaumer 2020a	Kerschbaumer A., Smolen J.S., Nash P. i in., <i>Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research.</i> , RMD Open 2020; 6: e001374
Kunwar 2018	Kunwar S., Collins C.E., Constantinescu F. i in., <i>Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials.</i> , Clin Rheumatol. 2018 Oct; 37(10): 2611-2620

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Lee 2017	Lee Y. H., Bae S.C., <i>Comparative efficacy and safety of baricitinib 2mg and 4mg in patients with active rheumatoid arthritis A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials.</i> , Z Rheumatol. 2017
Lee 2020	Lee Y.H., Song G.G., <i>Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis.</i> , Zeitschrift für Rheumatologie 2020; vol 79: 85–796
Lee 2020a	Lee Y.H., Song G.G., <i>Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis.</i> , J Clin Pharm Ther. 2020; 00: 1–8
Lee 2020b	Lee Y.H., Song G.G., <i>Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in active rheumatoid arthritis refractory to biologic diseasemodifying antirheumatic drugs.</i> , Z Rheumatol 2020
Olivera 2020	Olivera P.A., Lasa J.S., Bonovas S. i in., <i>Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis.</i> , Gastroenterology 2020; 158: 1554–1573
Pope 2020	Pope J., Sawant R., Tundia N. i in., <i>Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis.</i> , Adv Ther 2020; 37: 2356–2372
Qiu 2019	Qiu C., Zhao X., She L. i in., <i>Baricitinib induces LDL-C and HDL-C increases in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of randomized controlled trials.</i> , Lipids in Health and Disease 2019; 18: 54
Sepriano 2020	Sepriano A., Kerschbaumer A., Smolen J.S. i in., <i>Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.</i> , Ann Rheum Dis 2020; 79: 760–770
Sung 2020	Sung Y.K., Lee Y.H., <i>Comparative study of the efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib versus methotrexate for disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with rheumatoid arthritis.</i> , Z Rheumatol 2020
Wang 2020	Wang F., Sun L., Wang S. i in., <i>Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis.</i> , July 2020; 95(7): 1404-1419
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> , Ann Rheum Dis 2019; 78: 1048–1054
Badania pierwotne włączone do analizy	
Burmester 2013	Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C. i in., <i>Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial</i> , Lancet 2013; 381:451-460
Charles-Shoeman 2016	Charles-Schoeman C., Burmester G.R., 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; 75:1293-1301
Dougados 2017	Dougados M., van der Heijde D., Chen Y.-C., i in., <i>Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study</i> , Ann Rheum Dis, 76:88–95, 2017
Emery 2008	Emery P., Keystone E., Tony H.P. i in., <i>IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial</i> , Ann Rheum Dis 2008; 67:1516-1523

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Emery 2017	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 DMARDrefractory rheumatoid arthritis</i> , RMD Open, 2017
Fautrel 2019	Fautrel B., Kirkham B., Pope J.E., i in., <i>Effect of Baricitinib and Adalimumab in Reducing Pain and Improving Function in Patients with Rheumatoid Arthritis in Low Disease Activity: Exploratory Analyses from RA-BEAM</i> , J. Clin. Med., 8, 1394, 2019
Fitton 2020	Fitton J., Melville A. R., Emery P. i in., <i>Real-world single centre use of JAK inhibitors across the rheumatoid arthritis pathway</i> , Rheumatology, 1-17, 2020
Genovese 2016	Genovese M.C., Kremer J., Zamani O., i in., <i>Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis</i> , N Engl J Med, 374:1243-52, 2016
Genovese 2016	Genovese M.C., Kremer J., Zamani O., i in., <i>Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis</i> , The New England Journal of Medicine 2016;374:1243-52.
Genovese 2018	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;57:900-908
Guidelli 2020	Guidelli G.M.,Viapiana O.,Luciano N., i.in, <i>Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study</i> , Clinical and Experimental Rheumatology 2020
Keystone 2015	Keystone E.C., Taylor P.C., Drescher E., i in., <i>Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate</i> , Ann Rheum Dis, 74:333–340, 2015
Keystone 2015	Keystone E.C., Taylor P.C., Drescher E. i in., <i>Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate.</i> , Ann Rheum Dis 2015; 74: 333–340
Keystone 2017	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 RABEAM study.</i> , Ann Rheum Dis 2017; 76: 1853–1861
Kremer 2018	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
Michaud 2019	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> , Rheumatol Ther, 2019
Peterfy 2019	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> , The Journal of Rheumatology, 46:8, 2019
Smolen 2016	Smolen J.S., Xie L., Bochoa J., i in., <i>Efficacy of baricitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis with 3 years of treatment: results from a long-term study</i> , Rheumatology, 00:1–11, 2020
Smolen 2020	Smolen J.S., Xie L., Jia B. i in., <i>Efficacy of baricitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis with 3 years of treatment: results from a long-term study.</i> , Rheumatology 2020; 00: 1–11
Spinelli 2020	Spinelli F.R., Ceccarelli F., Garufi C., i in, <i>Effectiveness and safety of baricitinib in rheumatoid arthritis: a monocentric, longitudinal, real-life experience</i> , Clinical and Experimental Rheumatology 2020
Strand 2012	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</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study, <i>Rheumatology</i> 2012; 51:1860-1869
Strand 2015	Strand V., Burmester G.R., Zerbini C.A.F. i in., Tofacitinib With Methotrexate in Third-Line Treatment of Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Trial, <i>Arthritis Care & Research</i> 2015; 67(4):475-483
Taylor 2017	Taylor P.C., Keystone E.C., van der Heijde D., i in., <i>Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis</i> , <i>N Engl J Med</i> , 376:652-62, 2017
Taylor 2018	Taylor P.C., Kremer J. M., Emery P. i in., Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies, <i>Clinical and epidemiological research Ann Rheum Dis</i> 2018;77:988–995
Taylor 2019	Taylor P. C., Weinblatt M. E., Burmester G. R., Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis, <i>Arthritis & Rheumatology</i> Vol. 71, No. 7, July 2019, pp 1042–1055
Taylor 2019b	Taylor P.C. Lee Y.C., Fleischmann R. i in., <i>Achieving Pain Control in Rheumatoid Arthritis with Baricitinib or Adalimumab Plus Methotrexate: Results from the RA-BEAM Trial</i> , <i>J. Clin. Med.</i> 2019, 8(831)
Thudium 2020	Thudium C.S., Bay-Jensen A.C., Cahya S. i in., <i>The Janus kinase 1/2 inhibitor baricitinib reduces biomarkers of joint destruction in moderate to severe rheumatoid arthritis.</i> , Thudium et al. <i>Arthritis Research & Therapy</i> (2020) 22: 235
Van der Heijde 2018	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 diseasemodifying antirheumatic drugs.</i> , <i>RMD Open</i> 2018; 4
Van der Heijde 2019	van der Heijde D., Schiff M., Tanaka Y. i in., <i>Low rates of radiographic progression of structural joint damage over 2 years of baricitinib treatment in patients with rheumatoid arthritis.</i> , <i>RMD Open</i> 2019; 5:e000898
Van Vollenhoven 2018	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> , <i>Rheumatol Ther</i> (2018) 5: 525–536
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
EMA 2016	European Medicines Agency, Assessment report, Olumiant, International non-proprietary name: baricitinib, Procedure No. EMEA/H/C/004085/0000, 2016, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.pdf
CHMP 2020	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/olumiant-psusa-000010578/202002-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation_en.pdf (data dostępu: 14.12.2020 r.)
ChPL Olumiant®	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 20.12.2020 r.)
EMA 2017a	European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes of the meeting on 15-18 May 2017, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/07/WC500232236.pdf (data dostępu: 20.12.2020 r.)
EMA 2017b	European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes of the meeting on 19–22 June 2017, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/08/WC500232800.pdf (data dostępu: 20.12.2020 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
FDA 2020	https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/6e005767-d3b3-4489-a919-e3acf097dd4d/6e005767-d3b3-4489-a919-e3acf097dd4d.xml (data dostępu: 18.12.2020 r.)
PRAC 2017	https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf (data dostępu 20.12.2020 r.)
PRAC 2018	https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf (data dostępu 20.12.2020 r.)
PRAC 2018a	https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2018_en.pdf (data dostępu 20.12.2020 r.)